Aus der Abteilung Innere Medizin IV
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Eggstein
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

Metabolische und hormonelle Veränderungen im Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel bei Adipösen nach oraler Glucosebelastung während vollständiger Nahrungskarenz

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Hans-Peter Wundt
aus Tübingen

1981

Aus der Abteilung Innere Medizin IV
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Eggstein
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

Metabolische und hormonelle Veränderungen im Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel bei Adipösen nach oraler Glucosebelastung während vollständiger Nahrungskarenz

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Hans-Peter Wundt
aus Tübingen

1981

Dekan: Professor Dr. K. Voigt
1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. D. Luft
2. Berichterstatter: Professor Dr. V. Hempel

UNIV. LEIDEN BIBL.

REFO-DRUCK HANS VOGLER TÜBINGEN

Inhaltsverzeichnis:

		Seite
1. EINLEITUNG		1
1.1.	Adipositas	1
1.1.1.	Definition	1
1.1.2.	Häufigkeit der Adipositas	1
1.1.3.	Volkswirtschaftliche Bedeutung	2
1.1.4.	Medizinische Bedeutung	2
1.1.5.	Therapiemöglichkeiten der Adipositas	5
1.1.5.1.	Medikamentöse Therapie	5
1.1.5.2.	Psychotherapie	6
1.1.5.3.	Chirurgische Therapie	6
1.1.5.4.	Reduktionskost	6
1.1.5.5.	Nulldiät	7
1.1.5.5.1.	Definition	7
1.1.5.5.2.	Kurzzeiterfolge	7
1.1.5.5.3.	Langzeiterfolge	8
1.2.	Stoffwechselveränderungen bei Nulldiät	9
2. METHODIK		13
2.1.	Versuchsplan	13
2.1.1.	Auswahl der Probanden	13
2.2.	Versuchsanordnung	13
2.3.	Überblick über die zeitliche Abfolge der Untersuchungstage	18
2.3.1.	Untersuchte Variablen im Blut	18
2.3.2.	Bestimmungsmethoden für die einzelnen Variablen des O.G.T.T.	18
2.3.3.	Routineuntersuchungen	24
2.4.	Statistische Auswertung	24
3. ERGEBNISSE		25
3.1.	Blutzucker	27
3.2.	Lactat	31

3.3.	ß-Hydroxybutyrat	33
3.4.	Acetacetat	36
3.5.	Freie Fettsäuren	40
3.6.	Insulin	42
3.7.	Wachstumshormon	48
3.8.	Ergebnisse der Routineuntersuchungen vor und während der Nulldiät	51
3.9.	Zusammenfassung der Ergebnisse	53
4.	DISKUSSION	56
5.	ZUSAMMENFASSUNG	68
6.	TABELLENANHANG	70
	Zusammenstellung der wichtigsten, verwendeten Abkürzungen	75
	LITERATURVERZEICHNIS	76

1. EINLEITUNG

1.1. Adipositas

1.1.1. Definition

Fettsucht, Adipositas und Obesitas sind synonyme Krankheitsbezeichnungen. MAYER (1953) fordert für die Diagnose einer Adipositas, daß der Fettgewebsanteil am Gesamtkörpergewicht bei Männern den Grenzwert 20 % und bei Frauen 25 % überschreiten muß. Er definiert die Fettsucht als einen pathologischen Zustand, der durch Akkumulation von Fettgewebe zu einer Beeinträchtigung optimaler Körperfunktionen mit dem Risiko einer eingeschränkten Lebenserwartung führt.

Das Ausmaß der Adipositas wird meist in Prozent Übergewicht, bezogen auf das jeweilige Normgewichtkriterium angegeben (GRIES et al., 1976).

Nach Broca berechnet sich das Normgewicht (NG) in kg nach der Formel: NG = KL - 100 (KL = Körperlänge in cm). Zur Berechnung des Normgewichtes bei Frauen wird diese Formel noch variiert: $NG = KL - \frac{KL - 100}{10}$.

Es sind noch weitere differenziertere Indices vorgeschlagen worden (z.B. BORNHARDT, QUETELET), da bei der Berechnung des Index nach Broca das Körpergewicht nur als Funktion der Körperlänge gesehen wird. In der Praxis ist der Broca-Index der gebräuchlichste.

1.1.2. Häufigkeit der Adipositas

In der BRD sind etwa 50 % der Frauen und 40 % der Männer fettsüchtig, d.h. sie überschreiten das Normgewicht nach Broca um 20 % (GRIES et al., 1976). Dem widerspricht jedoch eine neuere Untersuchung der Deutschen Gesellschaft für Ernährung, derzufolge nur bei etwa 7 % aller Deutschen

das Körpergewicht um mehr als 20 % über dem Normgewicht nach Broca liegt (Deutscher Ernährungsbericht 1980).

1.1.3. Volkswirtschaftliche Bedeutung

In der BRD entstehen durch Erkrankungen, die durch Übergewicht bedingt sind, pro Jahr Kosten in Höhe von 2 % des Bruttosozialproduktes oder 17 Milliarden DM, wobei wohl als Hauptursache die Überernährung anzusehen ist (Deutscher Ernährungsbericht 1976).

1.1.4. Medizinische Bedeutung

Aufgrund statistischer Auswertung der Daten von über 4,9 Millionen Versicherten zwischen 1934 und 1954 definierten amerikanische Versicherungsgesellschaften das Idealgewicht als das Körpergewicht, das - abhängig von Alter, Geschlecht und Körpergröße - mit der höchsten Lebenserwartung assoziiert war (Metropolitan life insurance company, 1959 und Society of actuaries, 1959). Obwohl die Ergebnisse in ihrer Allgemeinverbindlichkeit und die Methodik dieser Studie seit langem kritisiert werden (KEYS, GRANDE, 1973), hat sich der Begriff des Idealgewichtes gehalten (Idealgewicht = Normgewicht nach Broca - 0,1 x Normgewicht beim Mann, - 0,15 x Normgewicht bei der Frau). Neueren Studien zufolge (Framinghamstudie, Juni 1980) sollen sogar gering übergewichtige Menschen eine längere Lebenserwartung haben als Untergewichtige. Auch der Deutsche Ernährungsbericht 1980 stellt fest, es sei nicht gesichert, ob eine Senkung des Körpergewichtes bei geringem Übergewicht die Lebenserwartung zu steigern vermag.

Durch zahlreiche Studien, vor allem in den USA und in Mitteleuropa konnte jedoch der Beweis erbracht werden, daß erhebliches Übergewicht die Entstehung vieler Krankheiten begünstigt und den Verlauf bzw. die Prognose verschlechtert. Die genauen Zusammenhänge zwischen dem

Ausmaß des Übergewichts und der Häufigkeit sowie dem Schweregrad der damit korrelierenden Krankheit sind allerdings nicht geklärt.

Neben zahlreichen funktionellen Beschwerden, wie Verminderung der körperlichen Leistungsfähigkeit, Atemnot, Herzbeschwerden, Schmerzen an den Gelenken und der Wirbelsäule (GRIES et al., 1976, SILVERSTONE und SOLOMON, 1965, ALEXANDER et al., 1962) konnte besonders die Framingham-Studie den Zusammenhang zwischen Adipositas und Erkrankungen des kardiovaskulären Systems aufzeigen (Deutscher Ernährungsbericht 1972).

Weitere Organsysteme, die durch Adipositas beeinträchtigt werden, sind Herz (Hypertrophie, Verfettung), Leber (Fettleber), Gallenblase (Steine), Darm (Obstipation), Bewegungsapparat, Haut (Striae, Mykosen) und Atmungsapparat (Hypoxie, Pickwick-Syndrom).
Eine erhöhte Komplikationsrate und Sterblichkeit bei chirurgischen Eingriffen sowie bei Frauen geburtshilfliche Komplikationen bilden weitere Gefahren für die Adipösen (Deutscher Ernährungsbericht 1972).

Eine enge kausale Beziehung besteht zwischen Übergewicht und Stoffwechselstörungen. Die Fettsucht begünstigt die Entwicklung endokrin-metabolischer Syndrome, die ihrerseits eine Hauptursache degenerativer Gefäßkrankheiten darstellen (GRIES et al., 1976). Störungen des Fett- und Kohlenhydratstoffwechsels spielen dabei eine wichtige Rolle.

Adipositas und Blutfette

Bei übergewichtigen Individuen findet man gehäuft erhöhte Blutfettspiegel, wobei besonders die Triglyceride betroffen sind. Der Einfluß des Übergewichtes auf den Cholesterinspiegel ist nicht eindeutig (RATZMAN et al., 1975, GIBSON et al., 1975, OLEFSKY et al., 1974, JULIUS et al.,

1976). Nach BAGDADE ist die Hypertriglyceridämie eine häufige Folgeerscheinung der Adipositas (BAGDADE et al., 1971). Zur Korrelation zwischen Triglyceridspiegel und dem Ausmaß des Übergewichtes sind die Angaben widersprüchlich, eindeutig scheint dagegen die Beziehung zwischen TG-Spiegel und Insulinsekretion zu sein.
OLEFSKY (BAGDADE et al., 1971) schlug folgende Sequenzhypothese vor:

Insulinresistenz
↓
Hyperinsulinämie
↓
erhöhte TG-Produktion in der Leber
↓
erhöhte Plasma TG-Konzentration

Bei Adipösen mit Glucosetoleranzstörungen ist der Triglycerispiegel höher als bei solchen mit normaler Glucosetoleranz (BERCHTHOLD, 1974). Die Hypertriglyceridämie läßt sich durch Gewichtsreduktion positiv beeinflussen, wobei die Prä-ß-Lipoprotein-TG gesenkt werden (OLEFSKY et al., 1974, JULIUS et al., 1976).

Adipositas und Hyperurikämie

Hyperurikämie tritt bei Fettsucht vermehrt auf, mit steigendem Übergewicht nimmt sie an Häufigkeit zu (HALL, 1967). Bei dieser genetisch determinierten Ausscheidungsschwäche für Harnsäure kommt es durch den hyperalimentationsbedingten, erhöhten Harnsäureanfall zu erhöhten Harnsäurespiegeln (HALL, 1967).

Adipositas und Glucosetoleranzstörungen, Diabetes mellitus

In einer breit angelegten Studie über elf Länder (Mittel- und Südamerika, Asien) fanden WEST und KALBFLEISCH, trotz großer Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen in bezug auf sozioökonomischen Status, Lebensweise, Art der Ernährung und Körpergewicht, einen manifesten

Diabetes mellitus bei Fettsüchtigen dreimal häufiger als bei Normalgewichtigen (WEST und KALBFLEISCH, 1971). LABHART unterscheidet unter Berufung auf das US Public Health Survey 1959-61 zwischen Personen mit 25 % Übergewicht nach Broca, bei denen Diabetes mellitus dreimal häufiger vorkommt als bei Normalgewichtigen und Personen mit 50 % Übergewicht, deren Diabetesrisiko zwölfmal größer ist (LABHART, 1978). Die Fettsucht wird übereinstimmend als der wichtigste Manifestationsfaktor des Erwachsenendiabetes angesehen (MEHNERT und SCHÖFFLING, 1974). Es handelt sich zumeist nicht um einen absoluten, sondern relativen Insulinmangel bei Insulinresistenz. Häufig wird bei Adipösen mit subklinischem oder auch manifestem Diabetes ein gegenüber Normalgewichtigen, Stoffwechselgesunden erhöhter Insulinspiegel gefunden (BAGDADE et al., 1968, BAGDADE, 1968).

1.1.5. Therapiemöglichkeiten der Adipositas

1.1.5.1. Medikamentöse Therapie

Theoretisch bestehen verschiedene Möglichkeiten, auf pharmakologischem Wege eine Gewichtsreduktion herbeizuführen. Durch Schilddrüsenhormone kann der Grundumsatz gesteigert oder durch bestimmte Laxantien eine Malabsorption induziert werden. Diese Medikamente kommen in der Praxis aber kaum noch zur Anwendung, da sie mit vielen unerwünschten Nebenwirkungen behaftet sind.

Eine gewisse Bedeutung haben die Appetitzügler, wie Amphetamin- und Ephedrinderivate, die in den Apotheken zum Teil ohne Rezept abgegeben werden. Die Anwendung ist problematisch, da die Entstehung einer psychischen oder physischen Abhängigkeit nicht ausgeschlossen werden kann. Ein Präparat (Menocil^{R}) mußte wegen der Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie aus dem Verkehr gezogen werden.

1.1.5.2. Psychotherapie

In der Behandlung der Fettsucht nimmt die Psychotherapie einen wichtigen Platz ein, da in der Genese der Fettsucht zahlreiche psychische Faktoren eine Rolle spielen (Ersatzbefriedigung, Einstellung zum Essen, erlerntes Eßverhalten use.). Zahlreiche Therapieformen werden angewendet (aufdeckende Verfahren, Verhaltenstraining, Gruppentherapie usw.).

1.1.5.3. Chirurgische Therapie

Von den chirurgischen Verfahren erscheint zur Zeit die operative Verkleinerung des Magens am erfolgversprechendsten (PRINTEN und MASON, 1973). Die jejuno-ileale Bypass-Operation wurde wegen zahlreicher und gefährlicher Nebenwirkungen wieder verlassen (Elektrolytstörungen, Dehydratationszustände, Protein- und Aminosäurestoffwechselstörungen, Hypovitaminosen, Tendenz zur Polyarthritis, Nephrolithiasis und Ileus) (GRIES et al., 1976).

1.1.5.4. Reduktionskost

Als Reduktionskost kann man jede Ernährung bezeichnen, die weniger Kalorien enthält, als dem täglichen Bedarf entspricht. Die gebräuchlichsten Diätformen enthalten 1800, 1500, 1000, 800, 600 und 400 Kcal/Tag (entsprechend 7560, 6300, 4200, 3360, 2520 und 1980 KJ/Tag).

Die Gewichtsabnahme läßt sich theoretisch bei Kenntnis des Grundumsatzes, des Energiebedarfs bei körperlicher Aktivität und des Brennwertes des körpereigenen Fetts berechnen. Da sich der Stoffwechsel durch Abnahme des Energieverbrauchs um 15-30 % (SILVERSTONE, 1975) sowie Änderungen im Wasser- und Elektrolythaushalt an das verminderte Kalorienangebot anpaßt, wird oft die errechnete Gewichtsabnahme nicht erreicht.

Eine "fettreiche" Reduktionskost scheint zur Gewichtsreduktion besser geeignet zu sein als eine "kohlenhydratreiche" Kost (GLATZEL, 1979).

1.1.5.5. Nulldiät

1.1.5.5.1. Definition

Der totale Nahrungsentzug über mehrere Wochen bei reichlicher Zufuhr von kalorienfreier Flüssigkeit, Substitution von Vitaminen und Mineralien wurde bereits vor 60 Jahren beschrieben (FOLIN und DENNIS, 1915, BENEDICT, 1915). Seit 1960 hat diese Therapieform bei Adipositas als sogenannte Nulldiät, besonders in den Kliniken, eine weite Verbreitung gefunden.

1.1.5.5.2. Kurzzeiterfolge

Der mittlere tägliche Gewichtsverlust unter Nulldiät von 350 g bei Frauen und 450 g bei Männern kann als optimal betrachtet werden.

GÖSCHKE (1976) fand allerdings nach dreiwöchiger Nulldiät einen mittleren Proteinabbau von 840 g bei Frauen und 1240 g bei Männern. Dieser unerwünschte Eiweißverlust ist jedoch kein entscheidender Nachteil, sofern Jugendliche unter 15-18 Jahren und ältere Leute über 65 Jahre von dieser Therapieform ausgeschlossen werden, da bei Adipösen nicht nur die Fett-, sondern auch die Eiweißreserven erhöht sind, und bei Wiederaufnahme der Nahrungszufuhr eine gesteigerte Proteinsynthese erfolgt (GÖSCHKE, 1976).
Die starke Natriurese, besonders in den ersten Tagen, die zu 2-3 kg Wasserverlust führt, wird durch die Absättigung der im Stoffwechsel gebildeten anionischen Ketosäuren verursacht und trägt stark zum Gesamtgewichtsverlust bei (SIGLER, 1975).

1.1.5.5.3. Langzeiterfolge

Der Langzeiterfolg der Null-Kalorien-Diät wird eher negativ beurteilt. GLATZEL (1979) hat die Erfahrungen mehrerer Arbeitsgruppen zusammengestellt und folgende Schlußfolgerungen gezogen: Die Anzahl der erfolgreich behandelten Personen, die nach 12 Monaten oder länger eine weitere Abnahme oder keine Zunahme gegenüber dem Gewicht bei Abschluß der Nulldiät erreichten, liegt zwischen 0 und 58 % aller Patienten.

Die Erfolgsquote läßt sich durch intensivere Diätberatung während des Klinikaufenthaltes und bessere ambulante Nachbehandlung verbessern (DITSCHUNEIT et al., 1972, GRIES et al., 1976). Trotzdem erscheint das Kosten-Nutzen-Verhältnis sehr ungünstig.

1.2. Stoffwechselveränderungen bei Nulldiät

CAHILL (1976) beschreibt die Umstellung des Stoffwechsels bei längerfristigem Nahrungsentzug als einen Vorgang, der in fließend ineinander übergehenden Phasen abläuft, für die er bestimmte Zeiträume als Näherungswerte angibt.

1. Resorption der Nahrung im Gastrointestinaltrakt: 1-6 Stunden. Da diese nicht stattfindet und dadurch keine Nährstoffe zu den einzelnen Organen gelangen, speziell keine Glucose zum ZNS, kommt es zur

2. Glykogenolyse: 1. und 2. Tag. Die Glykogenreserven der Leber und der Muskulatur werden mobilisiert, um den Glucosebedarf des Gehirns zu sichern. Bereits in dieser Phase kommt es auf Grund des niedrigen Insulinspiegels zur verstärkten Lipolyse und zum Anstieg der freien Fettsäuren, die in späteren Phasen zum Hauptbrennstoff werden sollen. Die Erschöpfung der Glykogenreserven führt zur

3. Gluconeogenese: 1. - 2. Woche. Das C-3 Zwischenprodukt der Glykolyse, das Pyruvat, steht nicht mehr der Oxidation zu Acetyl-CoA und damit zur weiteren Oxidation oder zum Einbau in FFS zur Verfügung. Statt dessen entsteht daraus freie Glucose. Durch den bereits verstärkten Abbau von Fettsäuren nehmen NAD^+ und das freie Coenzym A ab, die zur Oxidation von Pyruvat nötig sind. Außerdem fallen vermehrt C_2-Einheiten in Form von Acetyl-CoA an. Die Leber bildet daraus Acetacetat und ß-Hydroxybutyrat, die Ketonkörper. Von nun an beginnt das Gehirn Ketosäuren zu verstoffwechseln.

4. Ketose: Ab 3. - 4. Tag.

5. Abnehmende Gluconeogenese mit Anstieg des Ketonverbrauchs im cerebralen Stoffwechsel. Drosselung des Proteinkatabolismus und weitgehende Umstellung des Gehirnstoffwechsels von Glucose- auf Ketonkörperoxidation. Bevorzugter Abbau der Triglyceridspeicher: Ab der 2. Woche.

1.3. Stoffwechselveränderungen nach Nulldiät bei Wiederauffütterung

Während die Phasen der Stoffwechselumstellung von normaler Ernährung zur Hungerphase und die Einstellung neuer Konzentrationsgleichgewichte gut untersucht sind, wurde der Phase der Wiederauffütterung bislang wenig Aufmerksamkeit geschenkt. SEYDEL (1979) hat deshalb Hormon- und Metabolitkonzentration sowie das Sekretionsverhalten während einer täglichen oralen Glucosebelastung während der ersten vier Tage nach einer dreiwöchigen Nulldiät untersucht, um festzustellen:

1.) ob am Ende der Nulldiät die Notwendigkeit besteht, wegen einer eingeschränkten Kohlenhydrattoleranz

die tägliche Kalorienzufuhr stufenweise zu steigern und

2.) nach welcher Zeit sich die durch Hunger induzierten metabolischen und hormonellen Umstellungen wieder normalisiert hatten.

Die an 9 übergewichtigen, aber sonst gesunden Patienten durchgeführten oralen Glucosetoleranztests, deren Verläufe über einen Zeitraum von sechs Stunden mittels Konzentrations-Zeit-Kurven festgehalten wurden, ergaben folgende Ergebnisse. Die Zeit-Kurven der Glucosekonzentration änderten sich signifikant in ihrem Verlauf: Von einem flachen, verzögerten Kurvenverlauf am ersten Versuchstag zu einer Kurve, die eine gestörte Glucosetoleranz anzeigte. Für den in seiner Form veränderten Kurvenverlauf könnte eine verspätete Magenentleerung, ein Mangel an Pankreas- oder Mucosaoligosaccharidasen oder eine verlangsamte Resorption der Glucose nach Hydrolyse verantwortlich sein.

Die Flächen unter den Lactat-Kurven werden jeden Tag signifikant größer, was auf Veränderungen im Lactat- und Glucosestoffwechsel während der Wiederauffütterung schließen läßt.

Die Basalsekretion des Insulins nimmt von 7,6 $\pm$ 1,7 mU/l (Mittelwert mit Standardabweichung des Mittelwerts) am 1. Versuchstag auf 15,2 $\pm$ 3,7 mU/l am 4. Versuchstag zu. Die Gesamtmenge an Insulin, die während der oralen Glucosebelastung sezerniert wird, bleibt jedoch an allen Tagen der Wiederauffütterung gleich. Die Errechnung der jeweiligen Insulin/BZ-Verhältnisse ergeben fast identische Zeitkurven, die einem milden Diabetes mellitus bei Übergewichtigen ähnlich sind trotz offensichtlich normaler Glucosekonzentration am ersten Versuchstag.

Die durch Hunger induzierte Lipolyse und Ketogenese werden durch eine Wiederauffütterung mit 1000 Kcal nicht völlig blockiert. Sowohl die Insulin-Basalsekretion als auch die stimulierte Sekretion nach einer oralen Glucosebelastung vermag die Ketonkörperkonzentration weit wirkungsvoller zu senken als die Senkung der FFS-Spiegel. Dies zeigte sich deutlich an der relativen Verminderung der jeweiligen Ausgangskonzentration vor der oralen Glucosebelastung und an der Dauer der Verminderung oder sogar Normalisierung der Ketonkörperkonzentrationen während der oralen Glucosebelastung. Die ß-OH-B-Konzentrationen sind stärker betroffen, so daß sich das ß-OH-B/AcAc-Verhältnis zugunsten der oxidierten Form verschiebt. Der unterschiedliche Effekt der Insulinkonzentration und der FFS-Konzentration auf die Ketonkörperkonzentration weist auf einen direkten Einfluß des Insulins auf die Ketogenese oder die Ketonkörperutilisation hin. Zusätzlich blockiert es die Lipolyse.

Das Wachstumshormon schien während der ersten Stunde der täglichen oralen Glucosebelastung supprimiert zu werden, dann aber in unterschiedlichem Ausmaß während der folgenden Stunden anzusteigen. Eindeutige Veränderungen konnten nicht gezeigt werden.

Die Bestimmung des Insulin/Glucagon-Quotienten wies auf eine Umstellung von Gluconeogenese zu Beginn der oralen Glucosebelastung zu einer Glucosespeicherung in der Leber während des Tests hin. Diese Veränderung war am 4. Versuchstag am ausgeprägtesten.

Aufgrund dieses Versuchs konnte der Konzentrationsverlauf der Blutglucose nicht eindeutig interpretiert werden. Da eine eingeschränkte Kohlenhydrattoleranz als Folge unterkalorischer Ernährung angegeben wird, hätte man eine bei der ersten Untersuchung am stärksten

ausgeprägte Blutzuckersteigerung während der oralen Glucosebelastung erwartet, die sich von Tag zu Tag hätte vermindern sollen. Im Gegensatz dazu fand SEYDEL eine Änderung der Blutzuckerkonzentrationskurven von einer flachen, lang verzögert verlaufenden zu einer Form, die einer eingeschränkten Glucosetoleranz entspricht.

Neben Veränderungen im Stoffwechsel (Lactat: Änderung der Gluconeogenese; Ketonkörper, FFS: Änderung der Ansprechbarkeit der Gewebe für Insulin) können gastrointestinale Veränderungen (verzögerte Magenentleerung, Störung der Amylasesekretion des Pankreas, Störung der Oligosaccharidasen) als Mitursache für diese Blutzuckerverläufe nicht ausgeschlossen werden.

Um einen Überblick über den Zeitpunkt des Auftretens der geschilderten Veränderungen zu erhalten, wurden deshalb in dieser Untersuchung in ähnlicher Versuchsanordnung die Metabolit- und Hormonkonzentrationen sowohl nüchtern als auch nach Belastung mit 100 g Oligosaccharid-Glucose-Gemisch zu anderen Zeitpunkten der Nulldiät bestimmt: im normalen Ernährungszustand, am 6. Nulldiättag (nachdem der ketotische Zustand erreicht ist) und am 20. Nulldiättag, an dem ein neuer Gleichgewichtszustand erreicht sein sollte. Dieser letzte Untersuchungstag sollte dem 1. Versuchstag von SEYDEL entsprechen und deren Ergebnisse bestätigen.

2. METHODIK

2.1. Versuchsplan

2.1.1. Auswahl der Probanden

Die Untersuchungen über das Stoffwechselverhalten vor und während Nulldiät wurden an sechs Patienten der Abteilung Innere Medizin IV der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen durchgeführt. Die Personen, die sich freiwillig nach Aufklärung zur Verfügung stellten, waren Adipöse mit einem Übergewicht von 37-83 % über dem nach Broca errechneten Normalgewicht vor Beginn der Nulldiät. Fünf Probanden waren weiblichen und ein Proband männlichen Geschlechts. Das Alter lag zwischen 21 und 49 Jahren. Durch Voruntersuchungen wurden schwerwiegende Erkrankungen ausgeschlossen.

Einen Überblick über allgemeine Daten der Teilnehmer am Versuchsprogramm gibt die Tabelle 2.1., unter anderem auch welche Medikamente vor Beginn oder während des Versuchsprogramms eingenommen wurden.

2.2. Versuchsanordnung

Die gesamte Versuchszeit betrug 28 Tage.

Programm des ersten Tages (Aufnahmetag):
Anamnese, Befund, Schellong-Test, Vitalogramm, Bestimmung des Broca-Index, Ausschluß von Vorerkrankungen.

Tabelle 2.1.: Übersicht über Anzahl, Alter, Geschlecht, Gewicht, Übergewicht, Gewichtsabnahme, Gewicht nach Nulldiät, Medikamenteneinnahme und Dauer der Nulldiät bei den einzelnen Patienten

Pat.	Geschl. (m/w)	Alter (Jahre)	Körper-größe (cm)	Gewicht vor Nulldiät (kg)
1 (hi)	w	49	154	85,9
2 (de)	w	21	171	105,1
3 (fr)	w	22	176	104,0
4 (so)	w	38	160	101,7
5 (fa)	w	48	160	106,6
6 (fi)	m	27	165	119,2
$\bar{x}$		34	164	103,9
$s_{\bar{x}}$		5,2	3,3	4,7

Pat.	Übergewicht nach Broca (%)	Gewichtsabnahme pro Tag (g)	Gewicht nach Nulldiät (kg)
1 (hi)	59	450	77,8
2 (de)	48	485	95,4
3 (fr)	37	415	95,7
4 (so)	70	580	90,1
5 (fa)	78	457	97,0
6 (fi)	83	630	106,6
$\bar{x}$	63	503	93,8
$s_{\bar{x}}$	7,3	34	3,9

Tabelle 2.1. (Fortsetzung)

Pat.	Übergewicht nach Nulldiät nach Broca (%)	Dauer der Nulldiät (Tage)	Medikamente vor Nulldiät bzw. während Nulldiät (+)
1 (hi)	44	20	Aldactone 100 Lanitop (+)
2 (de)	34	20	Mogadan
3 (fr)	26	20	Ovanon 28 (+)
4 (so)	50	20	Androcur (+) Progynon (+) Lexotanil (+)
5 (fa)	62	21	Novodigal (+) Avamigran Supp.
6 (fi)	64	20	Aldactone 100 Lasix
$\bar{x}$	47	20,2	
$s_{\bar{x}}$	6,2	0,2	

Verordnung:

1.) Bis zum Beginn der Nulldiät am sechsten Tag 250 g KH-Diabetesdiät.
2.) BVK forte Drg. 1 x 1.
3.) Zyloric 300 2 x 1.
4.) Keine Schlafmittel während der gesamten stationären Behandlung.
5.) Täglich Urin sammeln während der gesamten Behandlungszeit.
6.) Täglich vollständig Einfuhr aufschreiben.
7.) Gewichtskurve vom ersten stationären Tag an führen.
8.) Gymnastik von Anfang an (möglichst immer zur gleichen Zeit).

Programm des zweiten Tages

Routineuntersuchungen

1.) Labor: BSG, Hb, Hk, Leukozyten, Harnstoff, Kreatinin, SGOT, SGPT, Bilirubin, Natrium, Kalium, Chlorid, Triglyceride, Cholesterin (wöchentlich wiederholt).
2.) Röntgenaufnahmen von Thorax und Sella.
3.) EKG, Isotopennephrogramm.

Programm des dritten Tages

Stoffwechsel- und Hormonuntersuchung im Tagesprofil. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in der Dissertationsschrift von HIRZEL beschrieben und ausgewertet (1981).

Programm des fünften Tages

Orale Glucosebelastung

Die Patienten mußten vor Testbeginn nüchtern und im Bett liegen bleiben und die Blase entleeren.
Testbeginn 8^{00} bis 8^{30} Uhr. 15 Minuten bevor der Dextro-O.G.T.-Testsaft getrunken wurde, erfolgte die erste Blutabnahme. Dieser Testsaft enthält in 400 ml Lösung ein Oligosaccharidgemisch, das nach Hydrolyse im Verdauungstrakt 100 g wasserfreier Glucose (entspricht 400 Kcal = 1680 KJ) entspricht.
Unmittelbar bevor der Testsaft in einem Zeitraum von maximal fünf Minuten getrunken wurde, erfolgte die zweite Blutabnahme. Die weiteren Abnahmezeiten waren dann nach 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300 und 360 Minuten (siehe Tabelle 2.2.). Anschließend durften die Patienten essen.

Tabelle 2.2.: Zusammenstellung der Blutentnahmezeiten und der gemessenen Variablen bei dem O.G.T.T.

Abnahme-zeiten / Variable	-15	0	15	30	60	90	120	180	240	300	360
Blutzucker	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Insulin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
STH	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Lactat	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
FFS	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
AcAc	+	+		+	+		+		+		+
ß-OH-B	+	+		+	+		+		+		+
Blutmenge (ml)	15	15	12	15	15	12	15	12	15	12	15

insgesamt 153 ml

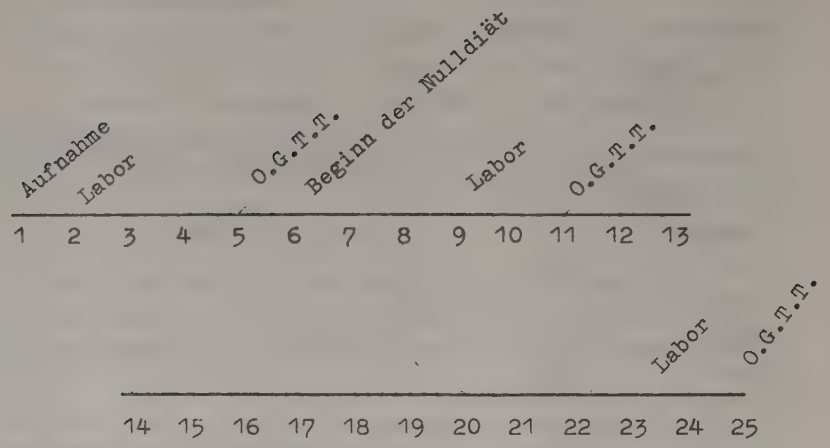
6. Tag: Beginn der Nulldiät

(Totale Nahrungskarenz bei reichlich Zufuhr von kalorienfreier Flüssigkeit, Substitution von Mineralien und Vitaminen. Sonstige Behandlung siehe Verordnung am Aufnahmetag.)

11. Tag: Untersuchung wie am 5. Tag (siehe Tabelle 2.2. und 2.3.).

25. Tag: Untersuchung wie am 5. Tag.

Tabelle 2.3.: Überblick über die zeitliche Abfolge der Untersuchungstage



2.3.1. Untersuchte Variablen im Blut

Während des 5., 11. und 25. Testtages (O.G.T.T.):
BZ, Lactat, Insulin, STH, freie Fettsäuren (FFS), Acetacetat (AcAc), ß-Hydroxy-Butyrat (ß-OH-B).
Während der Nulldiät wöchentlich einmal und am 2. Testtag (unabhängig vom eigentlichen Testprogramm zum Ausschluß von Vorerkrankungen und zur Überwachung):
Hämoglobin (Hb), Leukozyten, Harnstoff, Kreatinin, SGOT, SGPT, Bilirubin, Natrium, Kalium, Chlorid, Triglyceride, Cholesterin.

2.3.2. Bestimmungsmethoden für die einzelnen Variablen des O.G.T.T.

Aufarbeitung des Blutes

Das für die Bestimmung von Lactat, Acetacetat und ß-Hydroxybutyrat abgenommene Venenblut wurde sofort in eisgekühlte Perchlorsäure pipettiert (0,6 m Perchlorsäure für Lactat,

0,8 m Perchlorsäure für Acetacetat/ß-Hydroxybutyrat) und gut durchmischt. Nach Abzentrifugieren in einer Kühlzentrifuge bei 4°C (10 min mit 15000 U/min) und sofortigem Abpipettieren des Überstandes wurde die Bestimmung im Überstand innerhalb von 24 Stunden durchgeführt. Für die Blutzuckerbestimmung im Routinelabor wurde 0,02 ml Kapillarblut aus dem hyperämisierten Ohrläppchen mit einer Kapette entnommen, in ein Mikrogefäß (gefüllt mit 0,5 ml 0,08 prozentigem Uranylacetat in physiologischer NaCl-Lösung) gegeben und ausgeschüttelt (SEYDEL, 1979).

Bestimmungsmethoden

Glucose im Kapillarblut (Blutzucker):
Literatur: SEYDEL, 1979

a) Material: Kapillarblut (Gewinnung und Aufbereitung siehe oben)

b) Methode: Enzymatische Bestimmung. Glucosedehydrogenase und Mutarotase katalysieren die Oxidation von Glucose. Die Menge des gebildeten NADH + H^+ ist der Menge an umgesetzter Glucose proportional. NADH ist Meßgröße und wird photometrisch bei 340 nm gemessen.

c) Gerät: Autoanalyzer II der Firma Technicon.

d) Normalbereich (nüchtern und kapillär): 3,3-5,6 mMol/l (60-100 mg/dl)
Variationskoeffizient 2,9 % von Tag zu Tag.

Lactat:

a) Reagenzien der Firma Boehringer Mannheim.
b) Literatur: R. SCHOLZ et al. 1970/76, H.-J. LAMPEN 1959, J.O. HOHORST 1962, BERGMEYER und GAWEHN 1970, C. SEYDEL 1979.

c) Material: Überstand aus dem wie oben aufbereiteten Blut.

d) Methodik: Glycinpuffer mit Hydrazin, Überstand nach Enteiweißung, NAD^+-Lösung und LDH-Lösung werden in ein Mikrogefäß pipettiert, gemischt und eine Stunde bei Raumtemperatur inkubiert. LDH katalysiert folgende Reaktion: L-Lactat + $NDH^+ \xrightleftharpoons{LDH}$ Pyruvat + NADH + H^+. Das entstandene NADH dient als Meßgröße und wird an der Extinktionszunahme bei 366 nm photometrisch gegen einen Leerwert gemessen. Die Messung erfolgt in Glasküvetten MT 4 bis 25°C.
Normbereich (nüchtern in Ruhe): 0,7-1,5 mMol/l.
Variationskoeffizient: 1,7 % von Tag zu Tag.

Acetacetat:

a) Reagenzien der Firma Boehringer und Merck.

b) Literatur: MALLANBY, J. et al. 1962, C. SEYDEL 1979.

c) Material: Überstand (Aufbereitung siehe oben).

d) Methodik: ß-Hydroxybutyrat-Dehydrogenase (ß-HBDH) katalysiert die Reaktion:

Acetacetat + $NADH+H^+ \xrightleftharpoons{ß\text{-}HBDH}$ D-(-)-Hydroxybutyrat + NAD^+

Die Abnahme der NADH-Menge ist der Acetacetat-Menge proportional. NADH ist Meßgröße und wird photometrisch bei 340 nm oder 366 nm bestimmt.

Wegen möglicher Verunreinigungen der ß-HBDH mit LDH und MDH (Malat-Dehydrogenase) ist es notwendig, im Blut vorhandenes Pyruvat und Oxalacetat vor der AcAc-ß-OH-B-Reaktion durch NADH mittels LDH und MDH zu reduzieren.

Pyruvat -+ NADH + $H^+ \longrightarrow$ Lactat + NAD^+
Oxalacetat + NADH + $H^+ \longrightarrow$ Malat + NAD^+

Durchführung:Überstand nach Enteiweißung (Probe) und Trikaliumphosphatlösung (Puffer) werden 30 Minuten ins

Eisbad gestellt und dann zentrifugiert. Gepufferter Überstand, NADH-Lösung und LDH/MDH werden in eine MT 4-Glasküvette pipettiert, gemischt und ins Photometer gestellt. Nach Ablesen von E_L wird die Reaktion mit ß-HBDH gestartet und die Extinktionsänderung über circa eine Stunde registriert. Zur Berechnung muß von der Extinktionsdifferenz (E_P-E_L) noch der Leerschleich abgezogen werden.
Normalbereich: 10-80 µMol/l.
Variationskoeffizient: < 10 % von Tag zu Tag.

ß-Hydroxybutyrat:

a) Reagenzien: Boehringer und Merck.
b) Literatur: H.U. BERGMEYER und E. BERNT (1965), C. SEYDEL (1979).
c) Material: Überstand (Aufbereitung siehe oben).
d) Methodik: ß-HBDH katalysiert die Reaktion:

ß-Hydroxybutyrat + NAD^+ $\xrightarrow{\text{ß-HBDH}}$ Acetacetat + NADH + H^+.

Das Reaktionsgleichgewicht, das auf der Seite von ß-Hydroxybutyrat und NAD^+ liegt, kann durch NAD^+-Überschuß und alkalisches Milieu völlig auf die Seite von Acetacetat und NADH + H^+ verschoben werden. NADH ist Meßgröße, seine Zunahme entspricht der ß-Hydroxybutyratabnahme und kann photometrisch bei 344 nm oder 366 nm bestimmt werden.
Durchführung: Enteiweißter Überstand (Probe) und Kaliumhydroxid/Kaliumkarbonat-Puffer werden gemischt, 30 Minuten ins Eisbad gestellt und zentrifugiert. Der gepufferte Überstand wird dekantiert, der pH-Wert auf 9,6 eingestellt und mit NAD^+-Lösung in einer MT4-Glasküvette ins Photometer gestellt. Nach Messung von E_L wird die Reaktion mit D-3-HBDH gestartet und die Extinktionsänderung über eine Stunde registriert (E_P). Zur Berechnung muß von der Extinktionsdifferenz noch der Leerschleich abgezogen werden.
Normalbereich: 30-200 µMol/l.
Variationskoeffizient: Unter 10 % von Tag zu Tag.

Freie Fettsäuren:

a) Reagenzien: Boehringer Mannheim.

b) Literatur: W.G. DUNCOMBE (1964), C. SEYDEL (1979).

c) Material: Serum aus einer Cubitalvene entnommenen Blutes.

d) Methodik: Die freien Fettsäuren werden mit Kupfernitrat in chloroformlösliche Kupfersalze übergeführt. Das Kupfer in der organischen Schicht wird anschließend kolorimetrisch bei 436 nm gemessen. Die Konzentration an freien Fettsäuren ist proportional zur Absorption des kupferhaltigen Chloroforms.

Durchführung: In Schliffgläser werden Chloroform, Serumprobe und Kupfernitratlösung/Triäthanolaminpuffer pipettiert, 10 Minuten auf der Schüttelmaschine kräftig geschüttelt, umgegossen in weiche Plastikröhrchen und 5 Minuten zentrifugiert. Die unten befindliche Chloroformschicht wird mit einer Spritze und Nadel abgezogen, zusammen mit einer Diäthyldithiocarbaminatlösung in Reagenzgläser pipettiert und gemischt. Nach 10 Minuten kann die Extinktion der Probe gegen den Leerwert gemessen werden. Für jede Meßreihe genügen ein Leerwert und ein Standardwert. Die Messung erfolgt in Glasküvetten mit 1 cm Schichtdicke bei 20-25°C.

Der Normalbereich liegt zwischen 0,3 mMol/l und 0,5 mMol/l (9-14 mg/dl). VK ist 4,9 % von Tag zu Tag.

Insulin:

a) Reagenzien: Anti-Insulinserum Guineapig und Anti-Guineapig-Precipitating-Serum von Wellcome Reagents Limited.

b) Literatur: C.R. MORGAN et al. (1963), C. SEYDEL (1979).

c) Material: Serum von venösem Blut.

d) Methodik: Bei dieser radioimmunologischen Bestimmungsmethode konkurrieren Insulin-J-125 (bekannter Konzentration) und im Serum vorhandenes Insulin (unbekannter Konzentration) um die Bindungsstelle eines spezifischen Antikörpers (Antiserum-Guineapig). Je mehr "kaltes" Insulin

das Serum enthält, desto weniger radioaktiv markiertes Insulin wird vom Antikörper gebunden.
Durchführung: Patientenserum (bzw. Standard mit bekannter Insulinkonzentration), Puffer und Antiinsulin-Serum werden in Teströhrchen pipettiert, durch Schütteln gemischt und 18-24 Stunden bei 4° C inkubiert. Nach Zugabe von Insulin-J-125 und Mischen ist eine Inkubationszeit von 48 Stunden erforderlich (ebenfalls bei 4° C). Die Reaktionszeit mit dem zweiten Antikörper beträgt 18-24 Stunden bei 4° C. Anschließend wird bei 1000 x g in der Kühlzentrifuge (4° C) zentrifugiert, der Überstand unmittelbar nach der Zentrifugation entfernt und die Restaktivität im Niederschlag mit einem Auto-Gamma-Szintillationszähler (Packard) gemessen. Für die Eichkurve wird die Anzahl der Impulse (counts) gegen die dazugehörige Konzentration des Standards auf halblogarithmisches Papier aufgetragen und die unbekannte Insulinkonzentration des Patientenserums entsprechend der Impulszahl abgelesen.
Der Variationskoeffizient beträgt 5,5 - 6,2 % Interassay und 2,7 - 5,3 % Intraassay.

Wachstumshormon (STH, HGH):

a) Reagenzien: Anti-HGH Serum der Firma Serono, zweiter Antikörper von Wellcome Reagents Limited.
b) Literatur: D.S. SCHALCH und M.L. PARKER (1964), C. SEYDEL (1979).
c) Material: Patientenserum aus venösem Blut.
d) Methodik: Radioimmunologische Bestimmung (siehe Insulin).

Durchführung: Die HGH-Bestimmung erfolgt nach der gleichen Methode und mit gleicher Inkubationsdauer, Temperatur, Abtrennung vom Niederschlag und Meßverfahren wie die Insulinbestimmung. VK ist 2,7 - 5,3 % Intraassay und 10,2 - 15,1 % Interassay.

2.3.3. Routineuntersuchungen

Die folgenden Bestimmungen wurden im Zentrallaboratorium der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen durchgeführt:

Elektrolyte: Flammenphotometrische Bestimmung von Kalium mit der Elektrolytstraße der Firma Eppendorf.

Glutamat-Oxalacetat-Transaminase und Glutamat-Pyruvat-Transaminase wurden auf der Enzymstraße der Firma Eppendorf bestimmt.

Harnstoff, Kreatinin, Gesamt-Bilirubin, Cholesterin, Triglyceride und Chlorid wurden im Autoanalyzer der Firma Technicon bestimmt.

Blutbild: Die Blutzellen (Leukozyten, Erythrozyten) wurden mit einem automatischen Zähler der Firma Coulter Electronic gezählt. Die Bestimmung des Hämatokrit- und Hb-Wertes erfolgte nach Hämolyse photometrisch (SEYDEL, 1979).

2.4. Statistische Auswertung

Die statistischen Parameter Mittelwert ($\bar{x}$), Standardabweichung (s), Standardabweichung des Mittelwertes ($s_{\bar{x}}$) und Reaktionsfläche wurden nach Standardmethoden berechnet (K. DIEM und C. LENTNER, 1962).

Der Vergleich der Ausgangswerte (Nüchternwerte), der Maximalwerte, Minimalwerte und der Reaktionsflächen untereinander (1. O.G.T.T. / 2. O.G.T.T., 1. O.G.T.T. / 3. O.G.T.T., 2. O.G.T.T. / 3. O.G.T.T.) erfolgte durch den Wilcoxon-U-Test (L. SACHS, 1978).

3. ERGEBNISSE

Bei sechs übergewichtigen Patienten wurde zu bestimmten Zeitpunkten (siehe Einleitung S. 12 und Methodik S. 16-18 und Tabelle 2.3.) vor und während einer Fastenperiode eine orale Glucosebelastung mit 100 g Oligosaccharid-Glucose-Gemisch durchgeführt.

Die jeweiligen Ausgangskonzentrationen (vor Einnahme des Testsaftes) wurden aus den Mittelwerten der Proben, die zu den Abnahmezeiten - 15 min und 0 min entnommen worden waren, ermittelt.

Für jeden Abnahmezeitpunkt an den einzelnen Versuchstagen wurde für jede untersuchte Variable der Mittelwert $\bar{x}$ und die Standardabweichung des Mittelwertes $s_{\bar{x}}$ aus den Einzelwerten der sechs Patienten errechnet. Sie sind aus den Tabellen 3.1. - 3.7. im Tabellenanhang zu entnehmen.

In den Abbildungen 3.1.1. - 3.7.1. sind die mittleren Konzentrationen der entsprechenden Variablen in Abhängigkeit von der Zeit aufgetragen. Die durchgezogene Linie ———————— bezeichnet den Kurvenverlauf beim ersten O.G.T.T. (5. Versuchstag) vor Nulldiät. Die langgestrichelte Linie — — — — — — den des zweiten O.G.T.T. am 6. Hungertag (11. Versuchstag), die kurzgestrichelte Linie - - - - - - - den des dritten O.G.T.T. am 20. Hungertag (25. Versuchstag).

Für alle Parameter wurden die mittleren Reaktionsflächen berechnet und miteinander verglichen. Die Reaktionsfläche wird begrenzt von der Verbindungslinie zwischen den zu verschiedenen Zeitpunkten bestimmten Konzentrationen und einer durch die Ausgangskonzentration gelegten Waagrechten.

Bei den Variablen, die während der oralen Glucosebelastung vorwiegend ansteigen und dann wieder abfallen (BZ, Insulin, Lactat und STH) liegen die Flächen über dem Ausgangsniveau. Wenn sie während des Untersuchungszeitraums darunter abfallen, können Teile der Gesamtreaktionsfläche (0 - 360 min), die für BZ und Insulin zusätzlich berechnet wurden, negativ werden.

Bei Variablen, deren Konzentration vorwiegend abfällt und dann wieder ansteigt, liegen die Reaktionsflächen unter dem Ausgangsniveau (ß-OH-B, AcAc, FFS). In diesem Fall können Teilreaktionsflächen positiv werden, falls die Konzentration über das Ausgangsniveau ansteigt. Die Maßeinheit für die Reaktionsflächen ist Konzentration x Zeit.

Die Abbildungen 3.1.2. - 3.7.2. zeigen die Veränderungen der mittleren Nüchternwerte und zum Teil der mittleren Maximal- oder Minimalwerte im Verlauf der Nulldiät an den jeweiligen Testtagen.

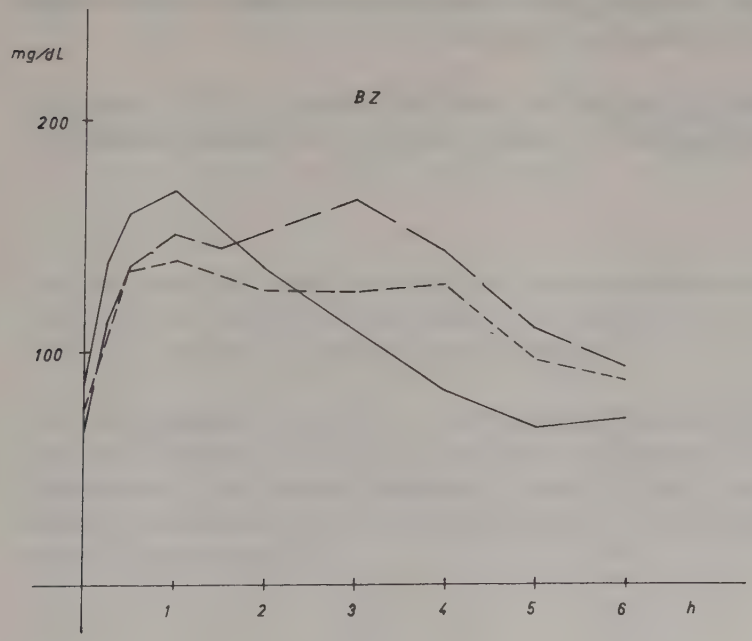
Die Abbildung 3.4.3. zeigt den mittleren Verlauf des ß-OH-B/AcAc-Konzentrationsverhältnisses und die Abbildung 3.6.3. den mittleren Verlauf des BZ/Insulin-Konzentrationsverhältnisses unter O.G.T.T. an den einzelnen Testtagen.

Im Abschnitt 3.8. sind die Ergebnisse der Routineuntersuchungen aufgeführt. Die entsprechenden Mittelwerte und Standardabweichungen vom Mittelwert sind der Tabelle 3.1. zu entnehmen.

3.1. Blutzucker (BZ)

Die mittlere Ausgangskonzentration fällt vom ersten O.G.T.T. zum zweiten O.G.T.T. ab, liegt dann aber beim dritten O.G.T.T. wieder etwas höher als beim zweiten. Die BZ-Konzentrationen sind bis zum 90-min-Wert beim zweiten O.G.T.T. niedriger als beim ersten, steigen dann aber über die Konzentration des ersten Testtages bei 120 min an und bleiben bis nach sechs Stunden höher. Die Werte des dritten Testtages gleichen nach 30 min etwa denen des zweiten, unterschreiten dann aber dessen Werte und erreichen sie auch nach sechs Stunden nicht. Von der dritten bis zur sechsten Stunde übersteigen sie dann die Werte des ersten Testtages.

Abbildung 3.1.1.:



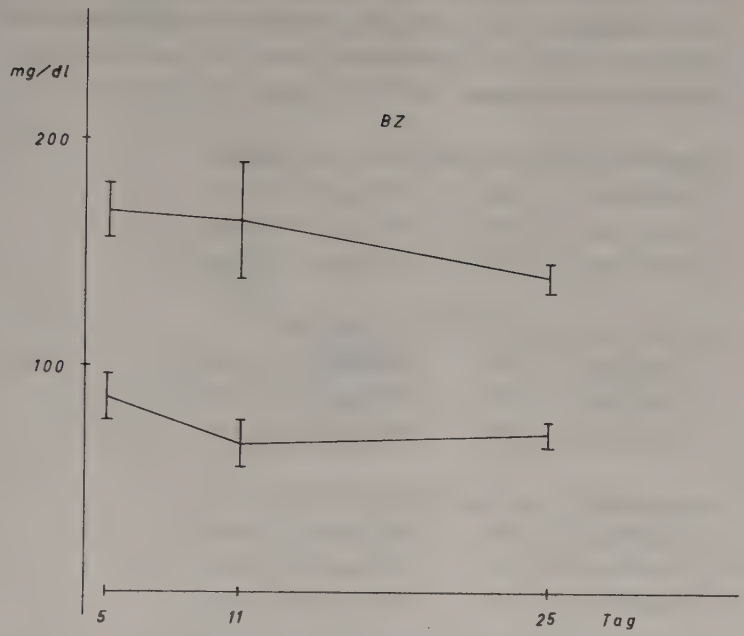
Die mittlere BZ-Konzentration beim ersten O.G.T.T. vor Nulldiät steigt in den ersten 60 Minuten von einem Nüchternwert von 86 mg/dl auf eine Konzentration von 169 mg/dl und fällt dann bis zur 5. Stunde steil unter das Ausgangsniveau auf eine Konzentration von 67 mg/dl ab und liegt dann nach sechs Stunden mit 71 mg/dl immer noch darunter.

Beim zweiten O.G.T.T. (am 6. Hungertag) wird die maximale mittlere Konzentration ausgehend von einer Ausgangskonzentration von 66 mg/dl nach 3 Stunden mit einem Wert von 180 mg/dl erreicht und sinkt dann bis nach sechs Stunden auf 94 mg/dl ab.

Beim dritten O.G.T.T. (am 20. Hungertag) wird zwar das Maximum, ausgehend von einem Ausgangsniveau von 71 mg/dl schon nach einer Stunde mit einer Konzentration von 140 mg/dl erreicht, fällt dann aber sehr langsam auf 87 mg/dl bis zur sechsten Stunde ab.

Sowohl im zweiten als auch im dritten O.G.T.T. wird das Ausgangsniveau in sechs Stunden nicht wieder erreicht.

Abbildung 3.1.2.:



Die untere Kurve zeigt die mittlere Ausgangskonzentration des BZ an den einzelnen Testtagen, die obere Kurve den Verlauf der maximalen mittleren Konzentrationen.

Die Ausgangswerte, sowohl die des zweiten Testtages als auch die des dritten, sind signifikant niedriger als der Ausgangswert des ersten Testtages. Gegenüber dem zweiten Testtag steigt der Wert des dritten leicht, statistisch nicht signifikant,an.

Die Maximalwerte scheinen vom ersten zum dritten Testtag leicht und kontinuierlich abzufallen, es ergaben sich untereinander aber keine signifikanten Unterschiede. Reaktions- und Teilreaktionsflächen (Mittelwerte mit Standardabweichungen vom Mittelwert, $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$).

Gesamtreaktionsflächen (0 - 360 min)
1. Testtag: 5 323 ± 2 748 mg/dl x min
2. Testtag: 24 944 ± 7 021 mg/dl x min
3. Testtag: 17 525 ± 3 293 mg/dl x min

Reaktionsflächen von 0 - 120 min
1. Testtag: 7 594 + 864 mg/dl x min
2. Testtag: 8 374 + 1 532 mg/dl x min
3. Testtag: 7 010 + 836 mg/dl x min

Reaktionsflächen von 120 - 360 min
1. Testtag: -2 271 + 2 830 mg/dl x min
2. Testtag: 16 570 + 5 905 mg/dl x min
3. Testtag: 10 515 + 2 586 mg/dl x min

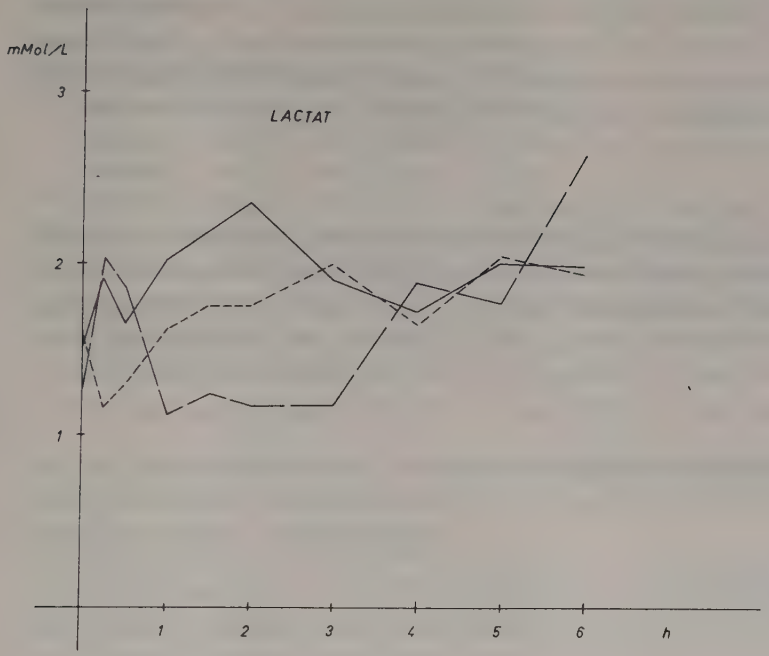
Sowohl die Gesamtreaktionsfläche des zweiten als auch die des dritten Testtages sind signifikant größer als die des ersten, untereinander unterscheiden sie sich jedoch nicht signifikant.

Von den Teilreaktionsflächen von 0 - 120 min unterscheidet sich keine signifikant von der anderen.

Die Teilreaktionsflächen von 120-360 min des zweiten und dritten Testtages sind jedoch signifikant größer als die des ersten. Untereinander ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

3.2. Lactat

Abbildung 3.2.1.:

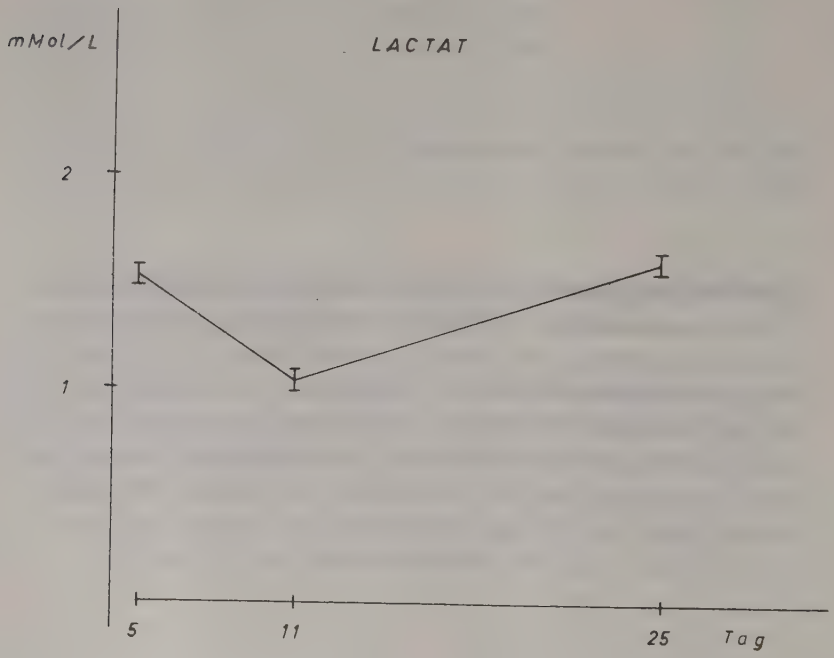


Die Lactatkonzentration zeigt an allen Testtagen erhebliche Schwankungen, die einen gerichteten Verlauf nicht erkennen lassen: Sie steigt in den ersten 15 Minuten von einem Ausgangswert von 1,5 mMol/l auf 1,9 mMol/l an, fällt in den nächsten 15 Minuten wieder auf 1,7 mMol/l ab, steigt dann bis zum 120-min-Wert auf 2,4 mMol/l als Maximum an und fällt dann bis 240 min wieder auf 1,7 mMol/l und steigt dann bis 300 min wieder auf 2,0 mMol/l an. Nach 360 Minuten liegt die Konzentration bei 2,1 mMol/l.

Die Lactatkonzentration des zweiten Tages steigt ebenfalls in den ersten 15 Minuten von 1,2 mMol/l auf 2,0 mMol/l stark an und erreicht damit ihr erstes Maximum. Sie fällt dann bis zum 60-min-Wert auf 1,1 mMol/l wieder ab, bleibt bis zum 180-min-Wert etwa gleich, steigt dann bis 240 min wieder auf 1,9 mMol/l an, bleibt dann bis zur 300. Minute etwa gleich und erreicht dann bei 360 min 2,6 mMol/l.

Am dritten Testtag kommt es von einer Ausgangskonzentration von 1,6 mMol/l in den ersten 15 Minuten zu einem Abfall der Konzentration auf 1,2 mMol/l und einem anschließenden Anstieg auf 2 mMol/l bei 180 Minuten, bei 240 Minuten Abfall auf 1,6 mMol/l, bei 300 Minuten Anstieg auf 2,1 mMol/l und bei 360 Minuten leichter Rückgang auf 1,9 mMol/l.

Abbildung 3.2.2.:



Die Ausgangskonzentration fällt vom ersten zum zweiten Testtag ab und erreicht am dritten wieder den Wert des ersten Testtages. Die Unterschiede sind jedoch nicht signifikant.

Gesamtreaktionsflächen von 0 - 360 min
1. Testtag: 179,3 + 14,7 mMol/l x min
2. Testtag: 188,5 + 22,1 mMol/l x min
3. Testtag: 50,4 + 98,7 mMol/l x min

Trotz des relativ großen Unterschiedes der Flächen der beiden ersten Testtage gegenüber der Fläche des dritten Testtages konnten keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden.

3.3. ß-Hydroxybutyrat (ß-OH-B)

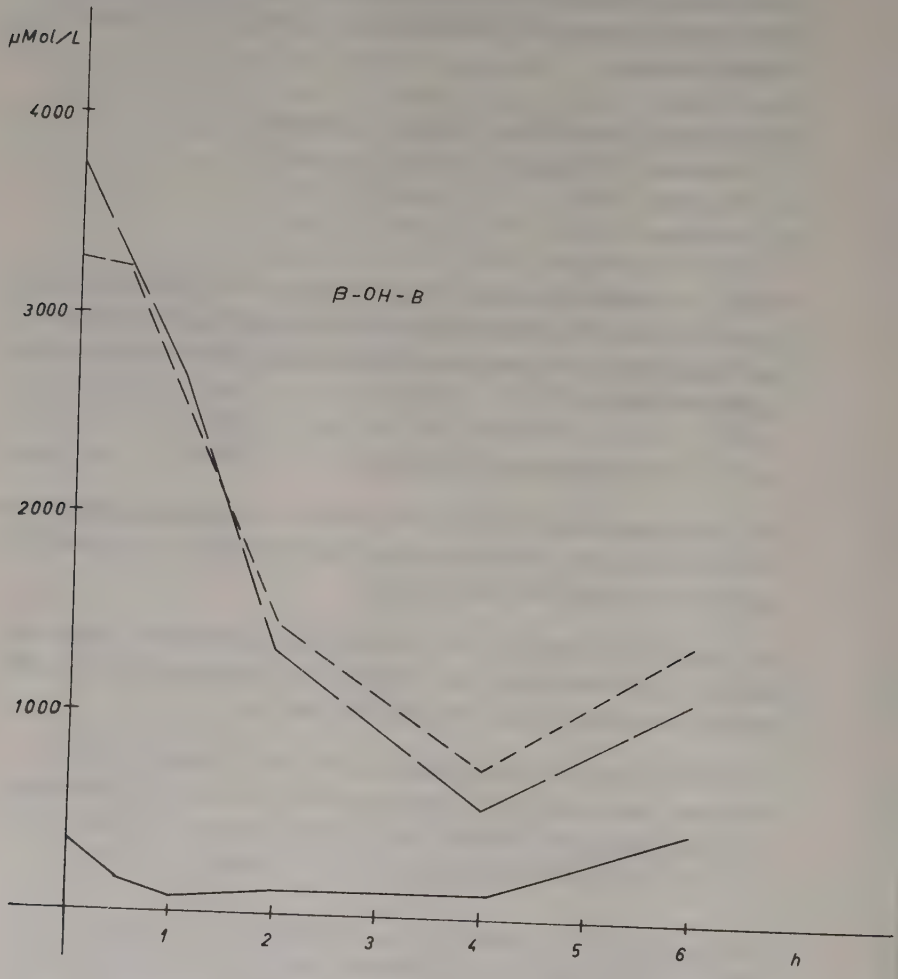
Die Ausgangskonzentration des ß-OH-B des zweiten Testtages liegt wesentlich höher als die des ersten, am dritten ist sie etwas höher als am zweiten.

Am ersten Testtag ist die Minimalkonzentration schon nach 60 Minuten erreicht, sie steigt dann langsam bis zum 360-Wert leicht über das Ausgangsniveau an.

Am zweiten und dritten Testtag ist die Minimalkonzentration erst nach 240 Minuten erreicht. Bis 360 Minuten erfolgt dann ein Anstieg der beiden Kurven auf Werte die etwa bei 30 % des Ausgangsniveaus liegen.

Am ersten Testtag erfolgt in den ersten 60 Minuten ein Abfall von einem Ausgangsniveau von 249 µMol/l auf ein Minimum von 70 uMol/l (28 % der Ausgangskonzentration). Nach allmählichem Anstieg ist dann nach 360 Minuten wieder ein Wert von 324 µMol/l erreicht.

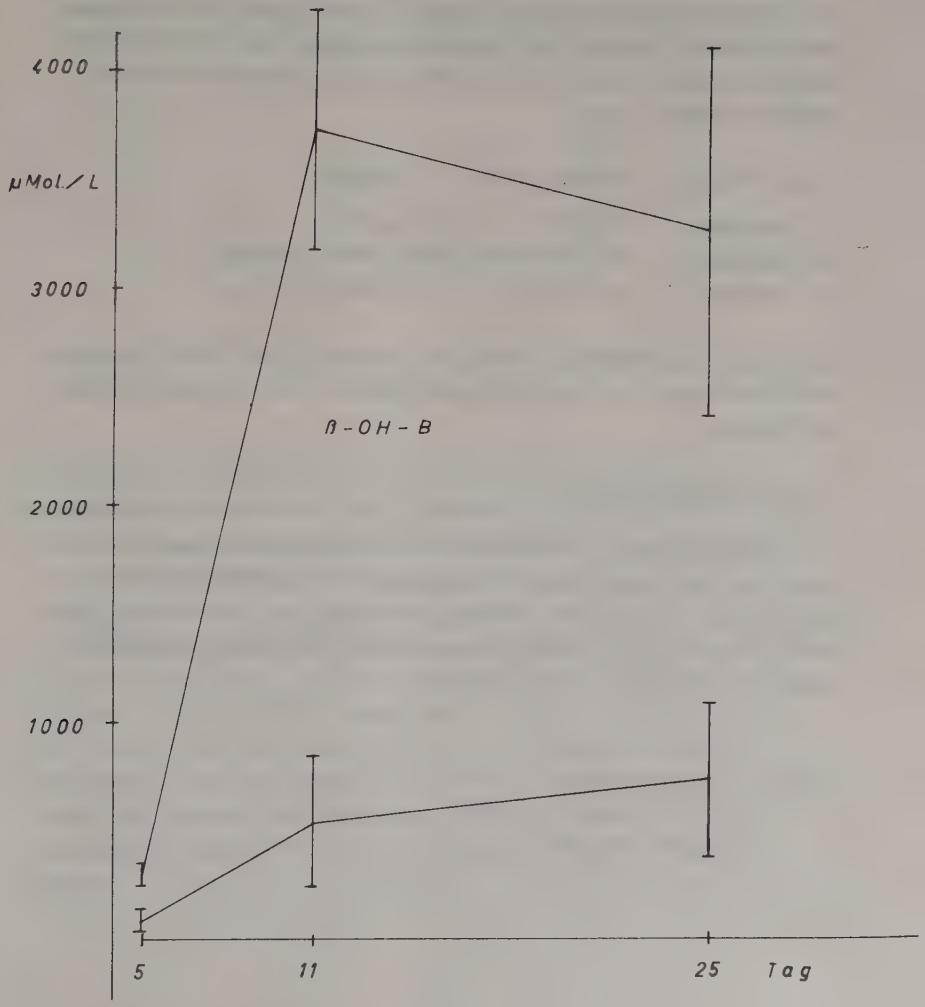
Abbildung 3.3.1.:



Am zweiten Testtag beträgt die Ausgangskonzentration 3741 µMol/l, fällt innerhalb von 240 Minuten auf 530 µMol/l (14 % der Ausgangskonzentration) ab und steigt in der folgenden Stunde auf 1077 µMol/l wieder an.

Am dritten Testtag ist der Kurvenverlauf ähnlich: Ausgangswert 3262 µMol/l, Minimalwert nach 240 Minuten 737 µMol/l (23 % der Ausgangskonzentration), nach sechs Stunden 1360 uMol/l.

Abbildung 3.3.2.:



Die obere Kurve zeigt die mittleren Ausgangskonzentrationen, die untere die jeweils erreichten mittleren Minimalkonzentrationen vom ersten bis zum dritten Testtag.

Die Ausgangskonzentrationen des zweiten und dritten Testtages sind signifikant höher als die des ersten Testtages. Die Ausgangskonzentration des dritten Tages ist nicht signifikant niedriger als die des zweiten Tages.

Die erreichten Minimalkonzentrationen werden von Testtag zu Testtag kontinuierlich höher, wobei sich für die Konzentrationen sowohl des zweiten als auch des dritten Testtages gegenüber der des ersten ein signifikanter Unterschied zeigen ließ.

Gesamtreaktionsflächen von 0 - 360 min

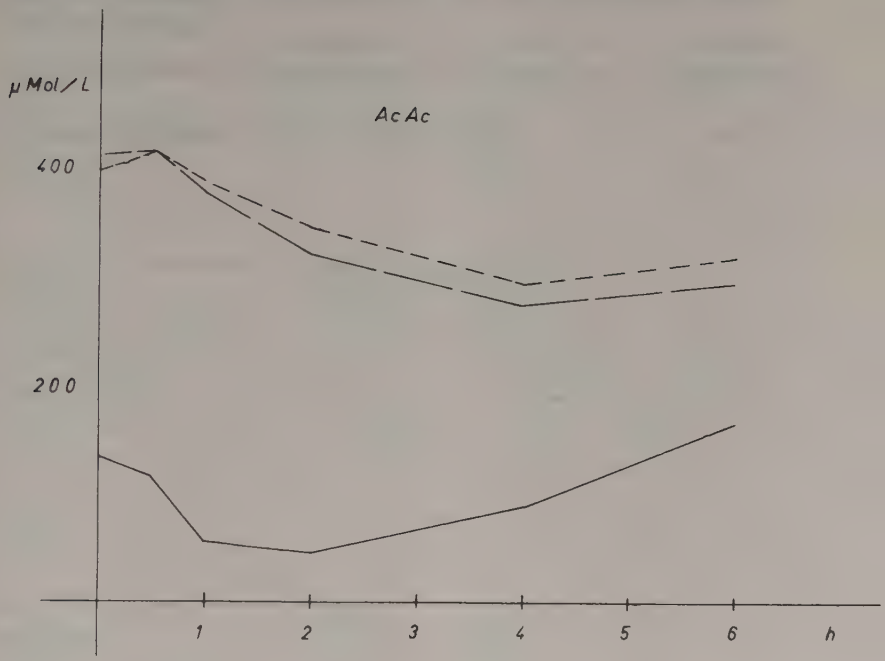
1. Testtag: - 40 030 + 15 041 µMol/l x min
2. Testtag: -823 082 + 122 948 µMol/l x min
3. Testtag: -612 808 + 171 975 µMol/l x min

Die Reaktionsflächen sowohl des zweiten als auch des dritten Testtages sind signifikant größer als die des ersten Testtages.

3.4. Acetacetat (AcAc)

Die Ausgangswerte des zweiten und dritten Testtages liegen, wie die erreichten Minimalwerte, erheblich über denen des ersten. Der Minimalwert wird am ersten Tag nach 120 Minuten und am zweiten und dritten Testtag nach 240 Minuten erreicht.

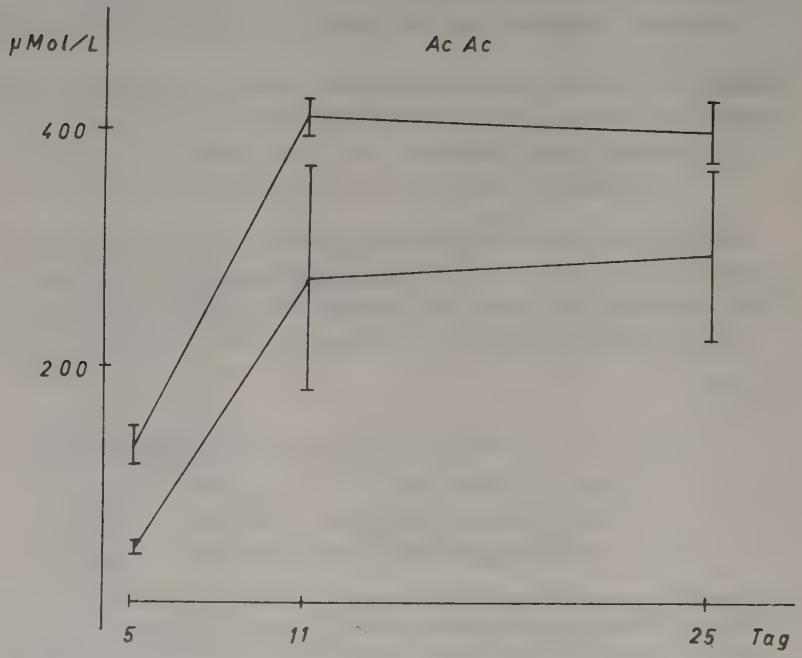
Abbildung 3.4.1.:



Am ersten Testtag fällt in den ersten 120 Minuten die Ausgangskonzentration von 133 µMol/l auf 47 µMol/l (35 % der Ausgangskonzentration) ab und steigt bis zum 360-Wert auf 163 µMol/l wieder an.

Die Konzentrationsverläufe am zweiten und dritten Testtag ähneln sich sehr: Die AcAc-Konzentration fällt am zweiten Testtag von 410 µMol/l nach 240 Minuten auf 275 µMol/l (67 % der Ausgangskonzentration), am dritten Tag von 399 µMol/l auf 292 µMol/l (73 % der Ausgangskonzentration). Nach 360 Minuten beträgt die mittlere Konzentration am zweiten Testtag 294 µMol/l und am dritten Testtag 318 µMol/l.

Abbildung 3.4.2.:



Die obere Kurve zeigt die mittleren Ausgangskonzentrationen, die untere die jeweils erreichten Minimalkonzentrationen vom ersten zum dritten Testtag.

Sowohl die Ausgangskonzentrationen als auch die Minimalkonzentrationen des zweiten und dritten Testtages sind jeweils signifikant höher als die des ersten Testtages.

Signifikante Unterschiede zwischen dem zweiten und dritten Testtag bestehen nicht.

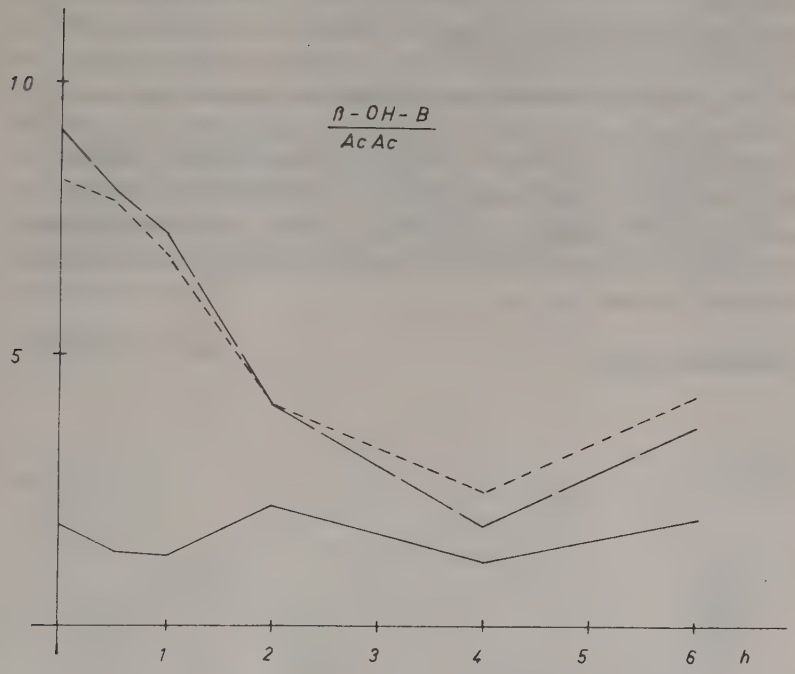
Gesamtreaktionsflächen von 0 - 360 min

1. Testtag: - 16 506 + 4 664 µMol/l x min
2. Testtag: - 32 593 + 11 419 µMol/l x min
3. Testtag: - 22 740 + 11 572 µMol/l x min

Die Reaktionsfläche verdoppelt sich fast vom ersten zum zweiten Testtag, wird dann aber am dritten Testtag wieder deutlich kleiner.

Ein signifikanter Unterschied ist jedoch nicht nachweisbar.

Abbildung 3.4.3.:



In dieser Abbildung sind für jeden Testtag die Verhältnisse der Konzentrationen von ß-OH-B zu der von AcAc für jeden Untersuchungszeitpunkt über sechs Stunden aufgetragen.

Das Konzentrationsverhältnis ändert sich am ersten Testtag nicht wesentlich.

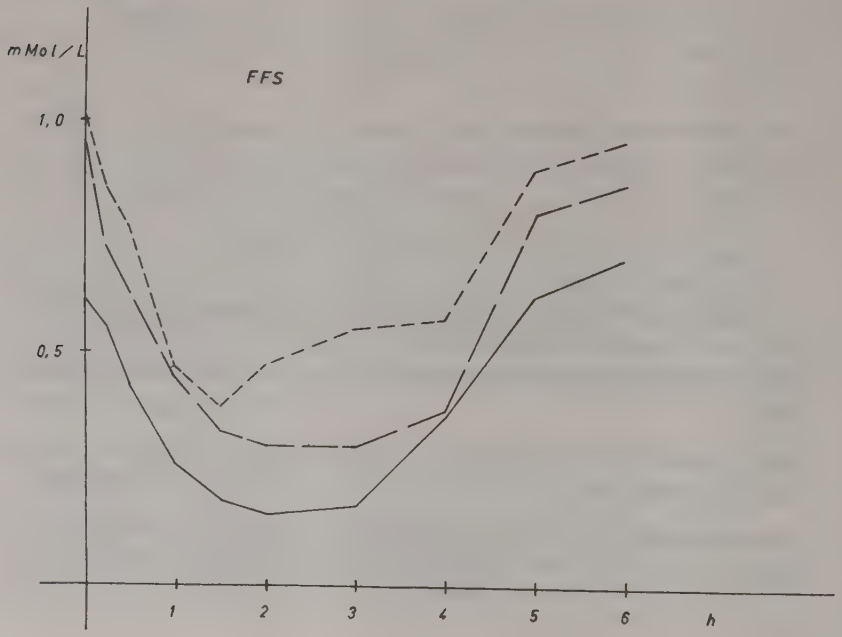
Die Kurvenverläufe des zweiten und dritten Testtages ähneln einander sehr stark. Am zweiten Testtag fällt das

Konzentrationsverhältnis von 9,1 in vier Stunden auf 1,9 ab und ist nach sechs Stunden wieder auf 3,7 angestiegen. Analog fällt das Konzentrationsverhältnis des dritten Testtages von 8,2 auf 2,5 und erreicht zum Schluß 4,3, d.h. es erfolgt eine wesentlich stärkere relative Konzentrationsabnahme des ß-OH-B als des AcAc.

3.5. Freie Fettsäuren (FFS)

Die Ausgangskonzentrationen nehmen vom ersten bis zum dritten Testtag zu. Sie fallen dann am ersten und zweiten innerhalb von zwei Stunden bis zu einem Minimum ab und steigen dann in unterschiedlich steilem Verlauf wieder an. Am dritten Testtag ist das Minimum schon nach 90 Minuten erreicht. Die Minimalwerte nehmen ebenfalls vom ersten zum dritten Testtag hin zu.

Abbildung 3.5.1.:

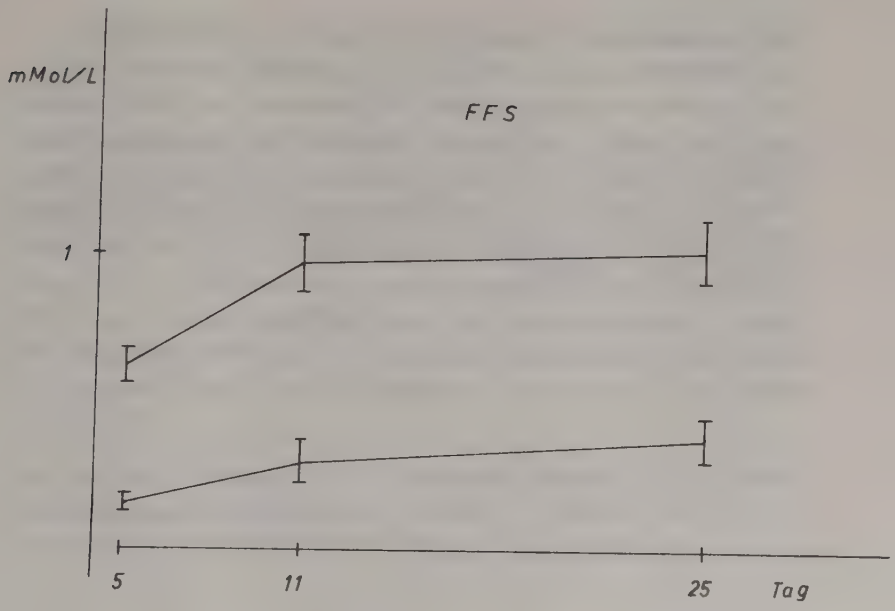


Am ersten Testtag nimmt die Konzentration von einem Ausgangswert von 0,62 mMol/l in 120 Minuten bis auf ein Minimum von 0,15 mMol/l ab und steigt dann in den nächsten vier Stunden wieder bis auf 0,7 mMol/l zum Ausgangswert an.

Am zweiten Testtag sinkt die Konzentration von 0,97 mMol/l in 120 Minuten auf 0,3 mMol/l ab. Eine Stunde später wurde derselbe Wert gemessen. Bei 360 Minuten ist die Konzentration wieder auf 0,86 mMol/l angestiegen.

Am dritten Testtag wird das Minimum der Konzentration schon nach 90 Minuten mit einem Wert von 0,38 mMol/l bei einem Ausgangswert von 1,02 mMol/l erreicht und steigt dann bis zu einem Wert von 0,96 mMol/l bei 360 Minuten wieder an.

Abbildung 3.5.2.:



Die mittleren Ausgangskonzentrationen (obere Kurve) und die mittleren minimalen Konzentrationen (untere Kurve) des zweiten und dritten Testtages sind signifikant höher als die des ersten.

Die mittleren Ausgangskonzentrationen und die mittleren minimalen Konzentrationen des zweiten und dritten Tages unterscheiden sich nicht signifikant voneinander.

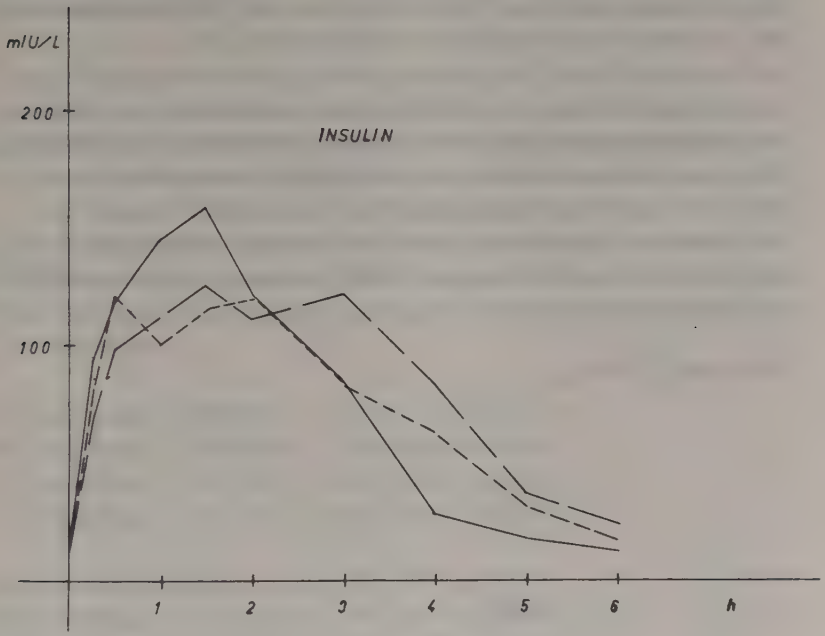
Gesamtreaktionsflächen von 0 - 360 min
1. Testtag: - 88,9 + 15,1 mMol/l x min
2. Testtag: -166,5 + 41,1 mMol/l x min
3. Testtag: -131,9 + 24,8 mMol/l x min

Die Gesamtreaktionsfläche nimmt vom ersten zum zweiten Testtag zu und wird dann bis zum dritten Testtag wieder kleiner. Die Unterschiede sind jedoch nicht signifikant.

3.6. Insulin

Die Ausgangswerte sinken im Verlauf der Nulldiät ab. Am stärksten zeigte sich dies am zweiten Testtag. Auch die Maximalkonzentrationen sind schon am zweiten Testtag niedriger als am ersten. Am dritten Testtag werden fast die gleichen Maximalwerte wie am zweiten erreicht. Der Konzentrationsabfall vom Maximalwert in den darauffolgenden Teststunden erfolgt am zweiten und dritten Tag langsamer als am ersten.

Abbildung 3.6.1.:



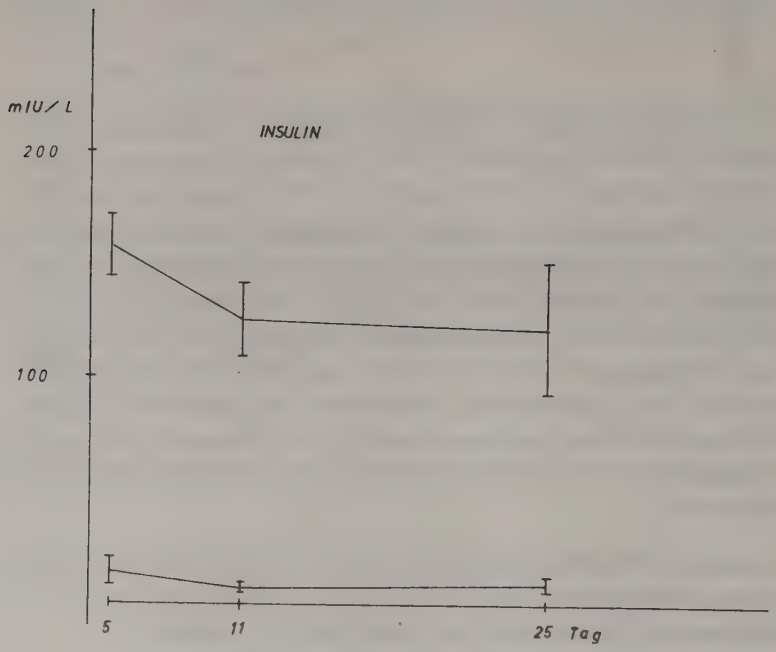
Die Verlaufskurve des ersten Testtages erreicht, ausgehend von einer Ausgangskonzentration von 13,6 mIU/l, nach 90 Minuten ein Maximum von 158 mIU/l, fällt dann bis zur 240. Minute steil, anschließend langsamer ab und erreicht nach 360 Minuten mit 12,7 mIU/l eine mittlere Konzentration, die geringfügig unter dem Ausgangsniveau liegt. Im Gegensatz dazu wird am zweiten und dritten Testtag der Ausgangswert nach sechs Stunden nicht erreicht oder unterschritten.

Am zweiten Testtag wird das Maximum, ausgehend von einer Ausgangskonzentration von 7,1 mIU/l ebenfalls nach 90 Minuten mit einem Wert von 124,5 mIU/l erreicht.

Nach 120 Minuten ist die mittlere Konzentration auf 111,7 mIU/l wieder abgefallen, steigt dann bis zur 180. Minute bis zu einem Wert von 120,7 mIU/l an und fällt bis zur 360. Minute auf einen Wert von 23,2 mIU/l ab.

Am dritten Testtag ist das Maximum, ausgehend von einer Ausgangskonzentration von 9,3 mIU/l schon nach 30 Minuten mit einer Konzentration von 121,2 mIU/l erreicht, dann fällt die mittlere Konzentration bis zur 60. Minute auf 100 mIU/l ab, steigt bis zur 120. Minute wieder auf einen Wert von 118,2 mIU/l an und fällt bis zur 360. Minute auf 16,7 mIU/l wieder ab.

Abbildung 3.6.2.:



Die untere Kurve zeigt den Verlauf der Ausgangswerte vom ersten zum dritten Testtag, die obere den der erreichten Maximalwerte.

Der Ausgangswert des dritten Testtages liegt über dem des zweiten und unter dem des ersten Testtages. Statistisch signifikante Unterschiede zur mittleren Konzentration des ersten und des zweiten Testtages bestehen nicht.

Die Maximalwerte fallen vom ersten zum zweiten Testtag relativ deutlich, vom zweiten zum dritten geringfügig ab. Die Unterschiede untereinander sind aber in keinem Fall signifikant.

Gesamtreaktionsflächen von 0 - 360 min
1. Testtag: 22 425 + 1 754 mIU/l x min
2. Testtag: 27 508 + 2 637 mIU/l x min
3. Testtag: 23 571 + 2 267 mIU/l x min

Teilreaktionsflächen von 0 - 120 min
1. Testtag: 13 454 + 1 116 mIU/l x min
2. Testtag: 10 775 + 781 mIU/l x min
3. Testtag: 11 180 + 1 983 mIU/l x min

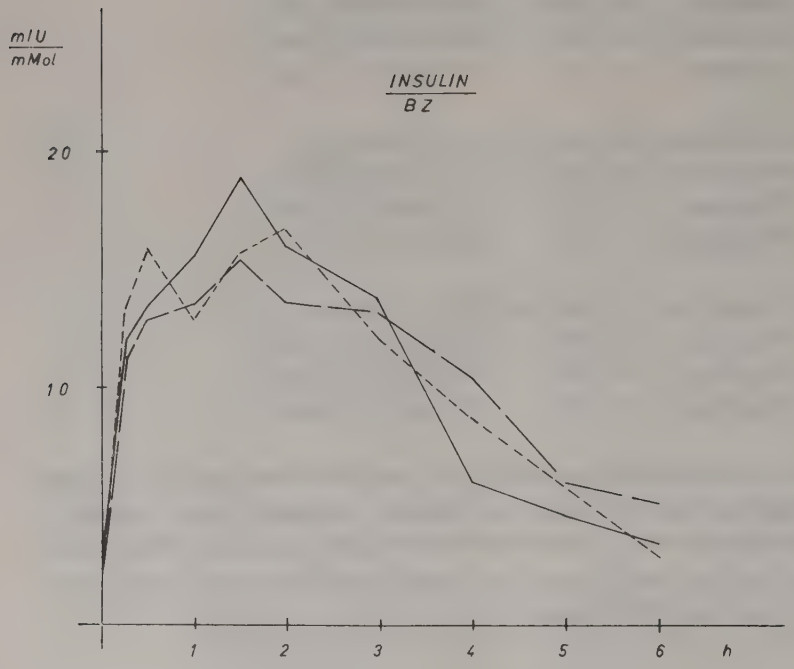
Teilreaktionsflächen von 120 - 360 min
1. Testtag: 8 970 + 1 307 mIU/l x min
2. Testtag: 16 733 + 2 666 mIU/l x min
3. Testtag: 12 391 + 736 mIU/l x min

Die Gesamtreaktionsfläche des zweiten Testtages ist signifikant größer als die des ersten Testtages. Die Gesamtreaktionsfläche des dritten Testtages unterscheidet sich statistisch weder von der Reaktionsfläche des ersten und des zweiten Testtages.

Die Teilreaktionsflächen von 0 - 120 min des ersten Testtages ist signifikant größer als die des zweiten, aber nicht signifikant größer als die des dritten Testtages. Die Teilreaktionsflächen des zweiten und dritten Testtages unterscheiden sich nicht signifikant.

Die Teilreaktionsflächen von 120 - 360 min sowohl des zweiten als auch des dritten Testtages sind jeweils signifikant größer als die des ersten. Die des zweiten Testtages ist auch signifikant größer als die des dritten.

Abbildung 3.6.3.:

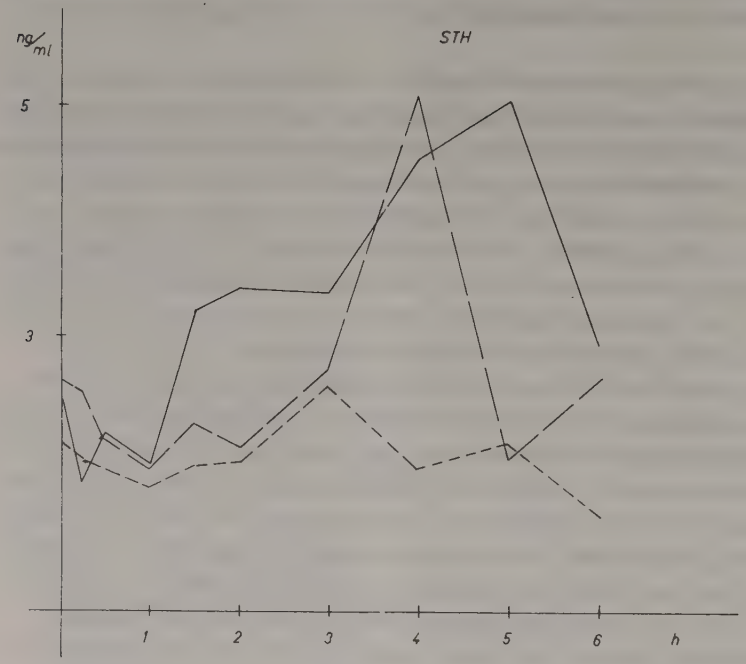


In dieser Abbildung sind für jeden Testtag die Verhältnisse der mittleren Konzentrationen des Insulins zu den mittleren Konzentrationen des Blutzuckers (hier in mMol/l umgerechnet) für jeden untersuchten Zeitpunkt über sechs Stunden aufgetragen.

Der Ausgangswert des ersten Testtages (2,8 IU/Mol) liegt etwas höher als der des zweiten und der des dritten, die gleich sind (2,4 IU/Mol). Maximale Konzentrationsverhältnisse werden am ersten und zweiten Testtag nach 90 Minuten erreicht, wobei das Verhältnis des ersten Testtages größer ist (18,8 IU/Mol) als das des zweiten (15,4 IU/Mol). Das Konzentrationsverhältnis des ersten Testtages fällt dann ab und erreicht nach 360 Minuten den Wert von 3,3 IU/Mol. Das des zweiten Tages fällt dann ebenfalls ab, jedoch nicht so steil wie am ersten Tag und erreicht nach 360 Minuten den Wert von 4,5 IU/Mol. Der Kurvenverlauf der Konzentrationsverhältnisse des dritten Versuchstages zeigt in den ersten 30 Minuten einen steilen Anstieg auf einen Wert von 15,9 IU/Mol, er fällt wieder ab auf einen Wert von 12,8 IU/Mol bei 60 Minuten und steigt dann nochmals an und hat nach 120 Minuten einen Wert von 16 6 IU/Mol erreicht. Nach 360 Minuten ist das Konzentrationsverhältnis wieder auf einen Wert von 2,8 IU/Mol abgefallen.

3.7. Wachstumshormon (STH)

Abbildung 3.7.1.:



An allen drei Testtagen finden wir nach Glucosereiz anfänglich einen Abfall der STH-Konzentration:
Am ersten Testtag innerhalb der ersten 15 Minuten von 2,4 ng/ml auf 1,4 ng/ml, am zweiten von 2,5 ng/ml auf 1,6 ng/ml und am dritten Tag von 1,8 ng/ml auf 1,4 ng/ml innerhalb der ersten 60 Minuten. Er wird gefolgt von einem unterschiedlich starken Anstieg bis zu einem Maximalwert, wobei dieser am ersten und am zweiten Testtag durch leichte, zwischenzeitliche Schwankungen unterbrochen wird. Der Maximalwert ist am ersten Testtag nach 300

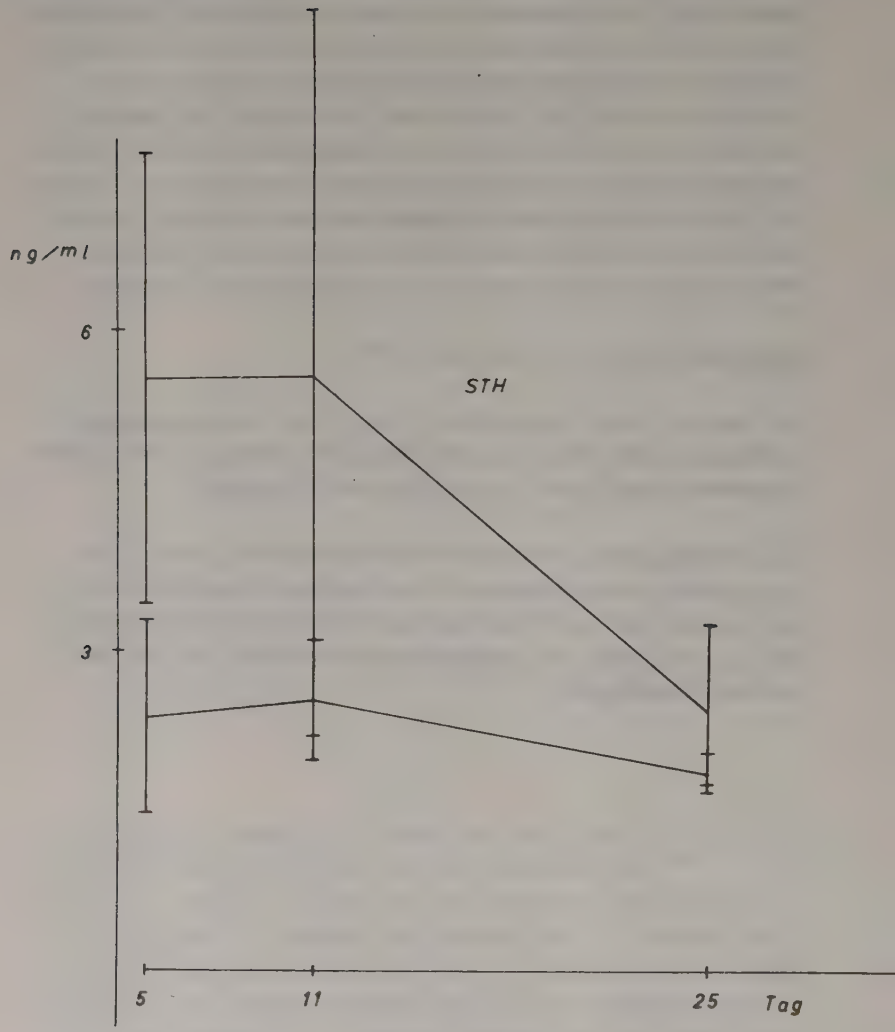
Minuten mit einer Konzentration von 5,5 ng/ml erreicht, am zweiten nach 240 Minuten mit 5,6 ng/ml und am dritten schon nach 180 Minuten mit einem Wert von 2,4 ng/ml, der somit deutlich niedriger liegt als die der ersten beiden Testtage. Am ersten Testtag fällt danach die Konzentration bis zur 360. Minute auf 2,9 ng/ml, am zweiten Testtag auf einen Wert von 1,7 ng/ml bis zur 300. Minute und am dritten Testtag bis zur 360. Minute auf 1,1 ng/ml ab. Der Konzentrationsrückgang wird am dritten Testtag jedoch durch einen leichten Anstieg von der 240. zur 300. Minute von 1,6 ng/ml auf 1,8 ng/ml unterbrochen.

Abbildung 3.7.2. (siehe Seite 50)

Die untere Kurve zeigt den Verlauf der Ausgangskonzentrationen, die obere den Verlauf der höchsten erreichten Konzentrationen über die einzelnen Testtage.

Die Ausgangskonzentrationen unterscheiden sich nicht signifikant untereinander. Die Maximalkonzentrationen des ersten und zweiten Testtages bleiben fast gleich. Die des dritten ist signifikant niedriger als die des zweiten Testtages.

Abbildung 3.7.2.:



Gesamtreaktionsflächen von 0 - 360 min
1. Testtag: 676,5 + 253 ng/ml x min
2. Testtag: 46,1 + 197,5 ng/ml x min
3. Testtag: -104,7 + 92,8 ng/ml x min

Die Reaktionsflächen werden vom ersten zum dritten Testtag kontinuierlich kleiner. Die des dritten Testtages wird deshalb negativ, da sich ein größerer Teil der Reaktionsfläche unterhalb des Ausgangsniveaus befindet. Die Reaktionsfläche des ersten Testtages ist signifikant größer als die des zweiten und des dritten Testtages. Der Unterschied zwischen zweitem und drittem Testtag ist nicht signifikant.

3.8. Ergebnisse der Routineuntersuchungen vor und während der Nulldiät (am 3., 9. und 23. Tag des gesamten Versuchsprogramms)

Blutbild, harnpflichtige Substanzen, Fettstatus, Leberfunktion, Elektrolyte und sonstige Parameter sind in Tabelle 3.1. zusammengefaßt. Sie zeigten unter Nulldiät die erwarteten Veränderungen. Sie führten aber bei keinem der sechs Patienten zu bedenklichen Werten, so daß die Nulldiät hätte abgebrochen werden müssen.

Bei einem der Patienten waren die Transaminasen vor Beginn der Nulldiät deutlich erhöht (SGOT 37 U/l, SGPT 121 U/l), änderten sich aber im Laufe der Nulldiät nicht wesentlich (am Ende der Nulldiät: SGOT 43 U/l, SGPT 83 U/l).

Tabelle 3.1.: Mittelwerte und Standardabweichungen des Mittelwerts der einzelnen Routinelaboruntersuchungen vom 3., 9. und 23. Versuchstag des gesamten Versuchsprogramms

	3.Versuchstag	9.Versuchstag	23.Versuchstag	Normalwerte
BSG (mm) 1. Std.	23 + 4	36 + 5	21 + 5	m: 3-8; w: 6-11
2. Std.	44 + 10	66 + 7	41 + 9	m: 5-18;w: 6-20
Hb (g/dl)	14,3 + 0,42	13,1 + 0,2	12,4 + 0,5	m:14-18;w:12-16
Hk (%)	42,2 + 1,5	38,3 + 0,3	35,8 + 0,9	m:42-52;w:37-47
Leuko	7300 + 780	6516 + 609	4667 + 711	4000 - 9000
Harnstoff (mg/dl)	32 + 2,7	19,5 + 3	13 + 1,9	12 - 46
Kreatinin (mg/dl)	0,93 + 0,08	1,13 + 0,06	1,08 + 0,13	0,5 - 1,2
SGOT (U/l)	14,3 + 4,7	15,3 + 2,7	20 + 5	m: 18; w: 15
SGPT (U/l)	31 + 18	25,3 + 7,8	29,2 + 11,2	m: 22; w: 17
Bili (mg/dl)	0,7 + 0,1	0,9 + 0,1	0,6 + 0,1	1,3
Na (mmol/l)	140 + 0,7	140 + 1	142 + 1,6	130 - 150
K (mmol/l)	4,2 + 0,2	4,0 + 0,2	3,3 + 0,1	3,6 - 5,2
Cl (mmol/l)	104 + 1,9	104 + 1,2	107 + 1,5	96 - 110
Triglyceride (mg/dl)	140,5 + 29	121 + 26	112 + 9	70 - 170
Cholesterin (mg/dl)	205 + 19	198 + 18	159 + 21	150 - 250

3.9. Zusammenfassung der Ergebnisse

1. Parameter des KH-Stoffwechsels (BZ, Lactat, Insulin)

Die Nüchternwerte des ersten Testtages vor Beginn der Nulldiät lagen bei allen drei Parametern höher als die des zweiten und dritten Testtages unter Hunger. Am deutlichsten war dies bei der Blutglucose. Bei allen drei Parametern lag der Nüchternwert des dritten Testtages nicht signifikant höher als der des zweiten Testtages.

Die Maximalwerte der Blutglucose und die des Insulins nahmen nach Glucosereiz kontinuierlich ab. Signifikant war der Unterschied allerdings nur zwischen dem Maximalwert der Blutglucose des ersten Testtages zu dem des dritten Testtages.

Für das Lactat ließ sich hier kein eindeutiger Trend zeigen.

Bei der Blutglucose zeigten sich für die Teilreaktionsflächen von 0 - 120 Minuten keine signifikanten Unterschiede. Die Gesamtreaktionsflächen von 0 - 360 Minuten und die Teilreaktionsflächen von 120 - 360 Minuten des zweiten und dritten Testtages waren jeweils signifikant größer als die entsprechenden Flächen des ersten Testtages.

Beim Insulin waren die Teilreaktionsflächen 0 - 120 min des ersten Testtages signifikant größer als die des zweiten, jedoch nicht signifikant größer als die des dritten Testtages. Die Gesamtreaktionsfläche des zweiten Testtages war signifikant größer als die des ersten Testtages und nicht signifikant größer als die des dritten. Die Teilreaktionsfläche von 120 - 360 min des zweiten und dritten Testtages waren beide signifikant größer als die des ersten, wobei diese Teilreaktionsfläche am zweiten Testtag zusätzlich noch signifikant größer als am dritten Testtag war.

Die Gesamtreaktionsfläche des Lactats nahm vom ersten auf den zweiten Testtag leicht zu und wurde dann bis zum dritten Testtag erheblich kleiner. Aufgrund der stark streuenden Einzelwerte ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

2. Parameter des Fettstoffwechsels (FFS, AcAc, ß-OH-B)

Die Ausgangswerte der FFS nahmen vom ersten zum dritten Testtag hin zu. Sehr deutlich und signifikant war der Unterschied zwischen dem ersten und zweiten Testtag. Vom zweiten zum dritten Testtag war die Zunahme nur noch gering. Entsprechend waren die Veränderungen der erreichten Maximalwerte.

Beim Acetacetat und ß-Hydroxybutyrat nahmen die Ausgangswerte vom ersten zum zweiten Testtag signifikant zu, fielen dann aber bis zum dritten Testtag wieder leicht ab, blieben jedoch signifikant höher als die des ersten Testtages. Analog verhielten sich die Maximalkonzentrationen beider Parameter.

Bei allen drei Parametern (FFS, AcAc, ß-OH-B) nahm die Gesamtreaktionsfläche vom ersten zum zweiten Testtag zu und wurde bis zum dritten wieder etwas kleiner.

Signifikant waren die Unterschiede nur beim ß-OH-B. Die Flächen des jeweils zweiten und dritten Testtages waren signifikant größer als die des ersten.

3. Wachstumshormon (STH)

Die Nüchternwerte für STH an den drei Testtagen zeigten keine signifikanten Unterschiede. Die Maximalwerte der ersten beiden Testtage waren etwa gleich hoch, der des ersten jedoch signifikant höher als der des dritten Testtages.

Die Gesamtreaktionsflächen verkleinerten sich kontinuierlich von Testtag zu Testtag. Die Flächen des ersten und zweiten Testtages waren signifikant größer als die des dritten.

4. DISKUSSION

In dieser Arbeit sollte der Frage nach dem Zeitpunkt des Auftretens hormoneller (Insulin, STH) und metabolischer Veränderungen im Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel, wie sie am Ende einer 3-wöchigen Fastenperiode unter oraler Glucosebelastung nachweisbar sind, nachgegangen werden.

SEYDEL (1979) konnte am Ende der Fastenperiode zeigen, daß sich die Verlaufskurve der Glucosekonzentration während eines 6-stündigen oralen Glucosetoleranztestes in charakteristischer Weise verändert hatte.

Nach 20-tägigem Fasten zeigte sich eine stark abgeflachte Kurve mit einem langgestreckten Plateau und nur geringem Blutzuckerabfall zwischen 60 und 240 Minuten, jedoch keine pathologische Glucosetoleranz nach herkömmlichen Kriterien (WHO: nach 60 Minuten $<$ 160 mg/dl, nach 120 Minuten $<$ 120 mg/dl).

In der Wiederauffütterungsperiode, die von SEYDEL 4 Tage lang bei normierter Reduktionskost (1000 Kcal = 4200 KJ) untersucht wurde, verschlechterte sich die Glucosetoleranz (WHO-Kriterien) von Tag zu Tag. Die erreichten Maximalwerte nahmen kontinuierlich zu, und es änderte sich die Verlaufsform der BZ-Konzentrationskurve. Der Blutzuckerabfall nach der 60. Minute wurde von Tag zu Tag steiler und unterschritt nach etwa 3 Stunden die Werte des ersten OGTT bereits am zweiten Wiederauffütterungstag.

SEYDEL fand vom ersten zum vierten Wiederauffütterungstag eine Zunahme der Basalsekretion von Insulin. Die Sekretionsantwort auf den Glucosereiz hatte sich aber quantitativ nicht wesentlich verändert, denn die maximale Konzentration betrug gleichbleibend das 10 - 12fache der jeweiligen Ausgangskonzentration und die Reaktionsfläche von 0 - 120 Minuten nahm nicht zu.

Seydel interpretierte diesen Anstieg der Blutzuckerwerte bei gleichbleibender Insulinantwort nicht als zunehmende Insulinresistenz der peripheren Gewebe, sondern zog eine verzögerte Kohlenhydratspaltung bzw. Kohlenhydratresorption im Intestinaltrakt in Betracht, die sich während der Wieder-Auffütterung verbessert (BIHLER und FREUND 1975, DEBNAM und LEVIN 1975, ECKNAUER und RAFFLER 1976, CASPARY und LÜCKE 1977, SEYDEL 1979).

Erwartungsgemäß entspricht der Kurvenverlauf der BZ-Konzentration unter oraler Glucosebelastung am dritten Testtag der vorliegenden Arbeit, der ebenfalls nach einer 20-tägigen Fastenperiode liegt, dem ersten Testtag der Arbeit von Seydel vor Wiederauffütterung. Auch hier findet man das flache Plateau zwischen der 60. und 240. Minute, bei relativ niedrigem Maximalwert (140 mg/dl) und "normaler" Glucosetoleranz.

In vorliegender Arbeit sollte nun der Frage nachgegangen werden, ob sich diese charakteristische Verlaufsform bereits nach kürzerem Fasten abzeichnet und wie sich der Kurvenverlauf im Vergleich dazu bei den adipösen Probanden vor Beginn der Fastenperiode verhält.

Um diese Frage zu klären, wurde dasselbe Versuchsprogramm schon vor Nulldiät nach mehrtägiger normierter Ernährung mit einer 250 g KH-Diabetesdiät und nach 5-tägigem Fasten durchgeführt.

Die Verlaufskurve des Blutzuckers während des OGTT nach 5-tägigem Fasten zeigte ebenfalls eine flache Verlaufsform, im Gegensatz zur Verlaufskurve nach 20-tägigem Fasten jedoch ein wesentlich höheres Maximum (165 mg/dl), das erst nach drei Stunden erreicht ist, auch würde man die Glucosetoleranz nach herkömmlichen Kriterien als gestört bezeichnen.

Die Verlaufsform der BZ-Konzentrationskurve bei oraler Glucosebelastung vor Nulldiät entspricht dem Bild einer normalen Glucosetoleranzkurve mit steilem Anstieg, Maximum bei etwa 60 Minuten und steilem Abfall. Die Mittelwerte der 60- und der 120-Minuten-Konzentration liegen aber bereits über den Normalwerten (60 Min: 169 mg/dl, 120 Min: 136 mg/dl). Solche Werte findet man jedoch bei Adipösen häufig, sie lassen keine Prognose auf die Entstehung eines späteren Diabetes im Einzelfall zu (KÖBBERLING 1980). In ihrer Verlaufsform ähnelt die Konzentrations-Zeitkurve des Blutzuckers des ersten Testtages (vor Fastenbeginn) der vorliegenden Arbeit der BZ-Kurve des vierten Wiederauffütterungstages von Seydel (1979), wobei der Konzentrationsabfall nach 60 Minuten jedoch flacher ist. Eine völlige "Normalisierung" des Stoffwechsels war von Seydel in den vier Tagen der Wiederauffütterung unter hypokalorischer Kost auch nicht erwartet worden.

Insgesamt kann man sagen, daß sich die Glucosetoleranz (nach WHO-Kriterien) bei den Probanden der vorliegenden Untersuchung nach 20-tägigem Fasten deutlich verbessert hat, jedoch noch nicht nach 5-tägigem Fasten.

Bei Normalgewichtigen fand Göschke (1977) nach 6-tägigem Fasten eine Verschlechterung der Glucosetoleranz, die er als physiologische Anpassung an den Hungerzustand wertete, da durch die verminderte Glucoseverwertung eine Beschränkung der Gluconeogenese und damit des Eiweißverlustes ermöglicht wird.

Göschke (1977) konnte in einer Studie, in der er OGTTs an 14 Schlanken und 14 Adipösen vor und nach einer 6-tägigen Fastenperiode durchführte, zeigen, daß es in viel stärkerem Maße bei Schlanken als bei Adipösen zu dieser Verschlechterung der Glucosetoleranz unter Hunger kommt; einerseits aufgrund einer durch Hunger induzierten Insulinresistenz der Gewebe und andererseits aufgrund einer

Verspätung des Insulinanstiegs nach Glucosereiz. Als Ursache für diese Insulinresistenz diskutiert er einen Anstieg von Insulinantagonisten (FFA, STH, Ketonkörper, Glucagon) unter Hunger bzw. eine Abnahme glykolytischer Schlüsselenzyme.

Diese Zunahme der Insulinresistenz konnte er mit Hilfe eines Insulin-Toleranz-Testes nur bei seinen schlanken Probanden nachweisen. Bei den übergewichtigen Probanden war die Zunahme der Insulinresistenz nicht so ausgeprägt. Auch bei den übergewichtigen Probanden der vorliegenden Studie verschlechterte sich die Glucosetoleranz nur wenig. Die erreichten Maximalwerte gleichen etwa denen vor Fastenbeginn. Das Maximum wurde jedoch erst viel später erreicht (nach drei Stunden) und der gesamte Kurvenverlauf war etwas abgeflachter. Diese Verspätung des Maximums fand Göschke ebenfalls, jedoch ausgeprägter bei den Normalgewichtigen. Diese erreichten allerdings erheblich höhere Maxima als die Probanden dieser Arbeit und die Steilheit des Blutzuckeranstiegs hatte sich kaum verändert. Diesen starken Anstieg der Blutglucose während eines OGTT unter Fastenbedingungen bei Normalgewichtigen führt Göschke auf den verspäteten Anstieg des Insulinspiegels zurück.

Ein verspäteter Anstieg des Insulins, den Göschke bei seinen Adipösen nicht fand, wurde nach 5-tägigem Fasten auch bei den 6 Adipösen der vorliegenden Arbeit gefunden. Bei einer mittleren Basalkonzentration am zweiten Testtag nach 5 Tagen Hunger von 7,1 mIU/l, die etwa halb so groß war wie die des ersten Testtages, ist die Teilreaktionsfläche von 0 - 120 Minuten des zweiten Testtages signifikant kleiner als die des ersten, was für einen verzögerten Anstieg spricht. Sowohl die mittlere Basalsekretion des dritten Testtages (9,3 mIU/l) nach 20 Tagen Hunger, als auch die Teilreaktionsfläche von 0 - 120 Minuten liegen etwas, aber nicht signifikant höher als am zweiten Testtag.

Die Gesamtreaktionsflächen der Insulinkonzentrationskurven und die Teilreaktionsflächen von 120 - 360 Minuten waren unter Hunger jedoch größer als vor Nulldiät, da der Abfall der Konzentration stark abgeflacht war. Die Gesamtmenge der Insulinsekretion hatte sich also nicht verringert.

Die Abflachung des Kurvenverlaufs des Blutzuckers unter Hunger während des OGTT, die Göschke erst ab der 90. Minute beschreibt, konnte in dieser Studie nach 5-tägigem Fasten schon nach der 60. Minute und nach 20-tägigem Fasten schon nach der 30. Minute beobachtet werden.

Göschke diskutiert als mögliche Ursache für diese verzögerte Abnahme der BZ-Konzentration die oben angeführte Insulinresistenz. Göschke unterscheidet allerdings diese unter Hunger auftretende Insulinresistenz von derjenigen, die durch Fettsucht induziert ist. Diese ist wohl durch eine Abnahme der Zahl der Insulinrezeptoren bedingt, die jedoch nach Gewichtsabnahme deutlich ansteigt, wie Archer et al. (1976) zeigen konnte. Dies stimmt auch mit den Ergebnissen des OGTT nach 20 Tagen Hunger in dieser Arbeit überein.

Für den abgeflachten Kurvenverlauf der BZ-Konzentrationen bei unverändert hohen Werten nach 5 Tagen Hunger würde ich auch bei Adipösen eine erhöhte Insulinresistenz, die durch Hunger induziert ist, in Erwägung ziehen, auch wenn diese für Adipöse von Göschke als nicht so ausgeprägt beschrieben wird.

DeFronzo et al. (1978) konnten in einer Studie mit Hilfe der "Euglycemic Insulin Clamp Technique" bei 14 übergewichtigen Probanden zeigen, daß sich die Insulinempfindlichkeit unter Hunger deutlich verringerte.

Unter "Euglycemic Insulin Clamp Technique" versteht man folgendes Verfahren: Durch eine Infusion wird der Insulinspiegel auf einen Wert von 100 mU/ml über den Insulinspiegel unter Hunger erhöht und dann aufrecht erhalten. Die Blutglucose wird ebenfalls durch eine Infusion konstant gehalten. Die dafür benötigte Glucose wird als Maß für die Insulinempfindlichkeit gewertet.

In derselben Studie untersuchte DeFronzo auch die Insulinbindungskapazität der Monozyten bei Adipösen, die er als Indikator für die Insulinbindungskapazität der Gewebe betrachtet, in einem in vitro-Test mit radioaktiv markiertem ^{125}J-Insulin. Er fand, daß diese Insulinbindung bei Adipösen gegenüber Normalgewichtigen stark herabgesetzt ist und unter Hunger sich deutlich verbessert. Das stimmt mit den Ergebnissen des OGTT dieser Arbeit nach 20 Tagen Fasten überein, vor allem wenn man die 60- und 120-Minuten-Werte betrachtet.

Anhand der Reaktionsflächen kann man das Verhalten der BZ-Konzentration und der Insulinsekretion während eines OGTT vor Nulldiät, nach 5-tägigem und nach 20-tägigem Fasten folgendermaßen beschreiben und diskutieren.

Die Gesamtreaktionsflächen des Blutzuckers und des Insulins unter OGTT sind bei beiden Variablen unter Fastenbedingungen größer als bei normaler Ernährung. Bei beiden Variablen ist für diese Vergrößerung der verzögerte Konzentrationsabfall verantwortlich. Die Konzentrationsanstiege sind bei beiden Variablen unter Hunger deutlich verlangsamt, was kleinere Teilreaktionsflächen von 0 - 120 Minuten zur Folge hat.

Da bereits innerhalb der ersten Minuten nach Glucosegabe eine kräftige initiale Ausschüttung von gespeichertem Insulin erfolgt, wäre es möglich, die kleinere Reaktionsfläche

durch Fehlen des initialen Peaks, der nicht direkt erfaßt wurde, zu erklären.

Zu erwägen wäre auch, daß dieser verspätete Insulinanstieg, den Göschke allerdings nur bei Schlanken fand, doch auch bei Adipösen auftritt. Der exzessive Blutzuckeranstieg, den Göschke als dessen Folge beobachtete, wurde in vorliegender Arbeit jedoch nicht gefunden.

Die Gesamtsekretion des Insulins ist unter Hunger nicht vermindert. Beide Gesamtreaktionsflächen des Insulins unter Hunger sind größer als die Gesamtreaktionsfläche vor Fastenbeginn. Auch die Gesamtreaktionsflächen des Blutzuckers unter Hunger sind größer als unter Ernährung. Bei der Zufuhr der gleichen Menge Glucose und unter Voraussetzung unveränderter Resorption bei gleichbleibend hoher Insulinfreisetzung spricht diese Größenzunahme der Reaktionsflächen unter Hunger für eine Störung der Glucoseverwertung. Ob diese nun eher durch Adipositas bedingt ist oder durch Hunger induziert, läßt sich aufgrund dieser Arbeit nicht endgültig beantworten.

Bei der Untersuchung einer weiteren wichtigen Meßgröße des Kohlenhydratstoffwechsels, des Lactats, konnten keine sicher verwertbaren Ergebnisse gewonnen werden. Die Einzelwerte der Probanden streuen sehr stark. Dies ist auf Probleme der Probenahme und Probenaufbereitung zurückzuführen.

Für die Gesamtreaktionsfläche des Lactats ließ sich immerhin eine starke Größenabnahme am Ende der Fastenperiode, jedoch noch nicht nach 5-tägigem Fasten feststellen, die allerdings aufgrund der stark streuenden Einzelwerte statistisch nicht gesichert werden konnten. Die verminderte Lactatreaktionsfläche während Fasten kann mit einer unter Fasten geringeren Verwertung der Glucose in der Glykolyse erklärt werden.

Seydel (1979) konnte an ihrem ersten Testtag zeigen, daß es nach 20-tägigem Fasten auch unter Glucosebelastung zu keinem nennenswerten Anstieg des Lactatspiegels kommt. Auch in vorliegender Arbeit wird am Ende der Nulldiät kein Anstieg, sondern eher ein Abfall der Lactatkonzentration unter oraler Glucosebelastung gefunden.
Dies spricht dafür, daß nach längerem Fasten zugeführte Glucose nicht in der Muskulatur verstoffwechselt, sondern zum Auffüllen der Glykogenspeicher genutzt wird.

Seydel konnte zeigen, daß es im Verlauf der Wiederauffütterung, nachdem sich die Glycogenspeicher wieder aufgefüllt hatten, unter Glucosebelastung zu einem von Tag zu Tag kontinuierlich höher werdenden Anstieg der Lactatkonzentration kommt.

Die Variablen des Fettstoffwechsels (FFA, AcAc, ß-OH-B) zeigten unter Hunger weitgehend die erwarteten Veränderungen,wie sie Seydel bei Wiederauffütterung in gegenläufiger Reihenfolge zeigen konnte.

Durch Abfall des Insulinspiegels kommt es infolge verstärkter Lipolyse durch Enthemmung der hormonsensitiven TG-Lipase zu einem Anstieg der freien Fettsäuren.

In vorliegender Studie wurde nach 5-tägigem Fasten ein Anstieg der Ausgangskonzentration der FFA von 0,62 mMol/l auf 0,97 mMol/l gefunden. Der Anstieg vom 5. zum 20. Fastentag war nur noch gering (1,02 mMol/l).
Unter Glucosebelastung fiel die FFA-Konzentration vor Nulldiät auf ein Viertel und unter Hunger an beiden Testtagen jeweils auf ein Drittel der Ausgangskonzentration. Zwischen den drei Gesamtreaktionsflächen (hier negativ) bestanden jedoch keine signifikanten Unterschiede.

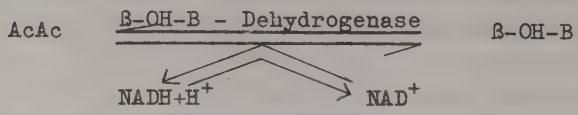
Durch die Insulinausschüttung nach Glucosereiz wurde die Lipolyse sowohl unter Ernährungsbedingungen als auch unter Hunger deutlich gehemmt, was zu diesem Abfall der FFA an allen drei Testtagen führte.

Auch die Ketonkörperkonzentration stieg unter Hunger deutlich an. Die Ausgangskonzentration des ß-OH-B vor OGTT stieg auf das 15fache und die des AcAc auf das Dreifache der unter Ernährung gemessenen Werte.

Cahill (1976) nennt das hohe Glucagon/Insulin-Verhältnis und die erhöhten FFA-Spiegel eine Folge des gesunkenen Insulinspiegels als Voraussetzungen der erhöhten Ketonkörperproduktion der Leber unter Hunger.

McGarry und Foster (1976) diskutieren, daß möglicherweise allein hohe Glucagon- und FFA-Spiegel genügen, um die Ketonkörperbildung in der Leber zu stimulieren. Der Insulinabfall habe darauf keinen direkten Einfluß.

Das durch den verstärkten Fettsäureabbau vermehrt freiwerdende $NADH+H^+$ verursacht eine im Verhältnis zum AcAc stärkeren Konzentrationsanstieg des ß-OH-B. Das AcAc wird durch die NAD^+-abhängige ß-Hydroxybutyrat-Dehydrogenase zu ß-OH-B reduziert.



Unter oraler Glucosebelastung sowohl nach 5 als auch 20 Tagen Fasten fällt die Ketonkörperkonzentration nach Glucosereiz in den ersten vier Stunden des Tests stark ab, die ß-OH-B-Konzentration stärker als die AcAc-Konzentration. Dieser starke Abfall der Ketonkörperkonzentrationen zeigt, daß die durch Glucosereiz verursachten

Stoffwechseländerungen, sei es nun der Anstieg des Insulinspiegels mit Abfall der FFA oder der Abfall des Glucagons, die Ketonbildung in der Leber sehr rasch blockieren, obwohl die Glucoseutilisation bei den erzeugten Insulinspiegeln nicht gleich effektiv beeinflußt wird.

Das beim Fasten unter OGTT kleiner werdende ß-OH-B/AcAc-Verhältnis zeigt, daß durch die nun gehemmte Lipolyse weniger $NADH+H^+$ zur Bildung von ß-OH-B zur Verfügung steht.

Bei allen Meßgrößen des Fettstoffwechsels (FFA, ß-OH-B, AcAc) zeigen sich zwischen dem ersten Testtag (vor Nulldiät) und dem zweiten Testtag (nach 5 Tagen Fasten) die deutlichsten Unterschiede. Die Unterschiede vom zweiten zum dritten Testtag (nach 20 Tagen Fasten) waren nur noch gering. Dies läßt vermuten, daß die oben diskutierten Stoffwechselveränderungen bereits in den ersten Hungertagen erfolgen.

Die Ergebnisse, die in dieser Studie über das Verhalten des Wachstumshormons bei Adipösen unter Hunger und während einer oralen Glucosebelastung gewonnen wurden, sind schwer interpretierbar, da sich die Kurvenverläufe der STH-Konzentration an allen drei Testtagen stark unterschieden und recht unregelmäßige Schwankungen zeigten. Auch die Einzelwerte der Probanden unterschieden sich erheblich untereinander, was zu hohen Standardabweichungen führte.

Auch Seydel fand in ihrer Studie diesen unregelmäßigen Kurvenverlauf. Cahill et al. (1966) stellten ebenfalls fest, daß die Konzentration des Wachstumshormons besonders bei Adipösen, aber auch bei Normalgewichtigen starken Schwankungen unterworfen ist. In derselben Arbeit kommt er zu dem Schluß, daß es zweifelhaft sei, ob das Wachstumshormon überhaupt einen entscheidenden Einfluß auf die Anpassung an Hungerbedingungen bei Adipösen hat, da er bei

ihnen keine Veränderungen des STH-Spiegels unter Hunger gefunden hatte.

Der in dieser vorliegenden Studie an allen Testtagen gefundene STH-Konzentrationsabfall in der ersten Stunde nach Glucosereiz wurde von Seydel ebenfalls beschrieben. Sekretionsreize für das Wachstumshormon sind Hypoglykämie und Blutzuckerabfall an sich. Dies könnte den Abfall der STH-Konzentration in der Phase des Glucoseanstiegs erklären.

Die Reaktionsflächen der STH-Konzentrationskurven sind bei nicht signifikant unterschiedlichen Ausgangswerten unter Hunger sowohl nach 5-tägigem als auch nach 20-tägigem Fasten signifikant kleiner als unter Ernährung. Dies könnte als Folge einer verminderten STH-Ausschüttung in der Phase des BZ-Abfalls, der einen Stimulus für das STH darstellt, gedeutet werden. Tatsächlich beschreibt Iacono et al. (1971) bei Adipösen eine allgemein verminderte Stimulierbarkeit der STH-Ausschüttung bei verschiedenen Stimulationstests. Er fand jedoch bei 12 Übergewichtigen während einer 30-tägigen Fastenperiode eine kontinuierliche Verbesserung dieser Stimulierbarkeit, die jedoch auf hyposekretorischem Niveau blieb.

Palmblad et al. (1977) fand unter Hungerbedingungen in einer Studie an 12 Normalgewichtigen nach 3 Tagen einen deutlichen Anstieg des STH-Spiegels, der nach 10 Tagen Hunger wieder das Ausgangsniveau erreicht hatte, aber nicht darunter abfiel. Merimee und Fineberg (1974) fanden einen Anstieg des STH nach 3 Tagen Hunger bei ihren 7 männlichen Probanden, jedoch nicht bei ihren weiblichen. Ethan et al. (1966) beobachtete bei Fettsüchtigen einen leichten Anstieg nach drei Tagen Hunger.

Es ist schwierig, die für das STH gefundenen Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit den Ergebnissen aus der Literatur zu vergleichen, da ich (s.o.) ihre Verwertbarkeit für begrenzt halte.

Abschließend möchte ich die wichtigsten Ergebnisse dieser Arbeit folgendermaßen zusammenfassen:

Unter Hunger wird nach Glucosereiz Insulin in unveränderter Menge ausgeschüttet. Die Insulinkonzentration steigt jedoch langsamer an und fällt langsamer ab, was zu größeren Gesamtreaktionsflächen führt. Trotz gleichbleibender Insulinmenge wird anhand der Blutzucker-Gesamtreaktionsfläche eine verminderte Glucoseutilisation unter oraler Glucosebelastung beobachtet, obwohl sie nach WHO-Kriterien (60- und 120-Minuten-Wert) auch nach 20-tägigem Fasten normal erscheint.

Dies läßt wohl eher auf eine zunehmende Insulinresistenz der Gewebe schließen, als auf eine Verschlechterung der Glucoseresorption, wie von Seydel (1979) erwogen wurde.

Anhand der Ergebnisse für die Variablen des Fettstoffwechsels (FFA, ß-OH-B, AcAc) ließ sich zeigen, daß unter Hunger die Lipolyse bei erhöhten Ausgangskonzentrationen unvermindert gehemmt wird.

Die charakteristisch flachen Kurvenverläufe für die BZ- und Insulin-Konzentration bei oraler Glucosebelastung und die stark erhöhten Ausgangswerte der Meßgrößen des Fettstoffwechsels, wie sie von Seydel (1979) und auch in vorliegender Arbeit nach 20 Tagen Fasten gefunden wurden, konnten bereits nach 5 Tagen Hunger beobachtet werden.

5. ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Arbeit sollte der Frage nach dem Zeitpunkt des Auftretens hormoneller (Insulin, STH) und metabolischer Veränderungen im Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel, wie sie am Ende einer dreiwöchigen Fastenperiode nachweisbar sind, nachgegangen werden.

Seydel (1979) konnte am Ende einer 20-tägigen Fastenperiode an 9 übergewichtigen Probanden während einer 6-stündigen oralen Glucosebelastung eine charakteristisch abgeflachte Verlaufskurve der Glucose und Insulinkonzentration zeigen. Die Glucosetoleranz war jedoch nach WHO-Kriterien nicht pathologisch. Die nach 20 Tagen Hunger stark erhöhten Konzentrationen der freien Fettsäuren, des ß-OH-B und des AcAc fielen nach Glucosereiz durch die insulinbedingte Hemmung der Lipolyse deutlich ab.

In einer ähnlichen Versuchsanordnung wurden in vorliegender Studie bei 6 übergewichtigen Probanden vor Beginn der Nahrungskarenz, nach 5 und nach 20 Tagen Fasten während einer 6-stündigen oralen Glucosebelastung der Kurvenverlauf der mittleren Konzentrationen der Blutglucose, des Lactats, des ß-OH-B, des AcAc, der FFA, des Insulins und des STH festgehalten und deren Reaktionsflächen berechnet.

Vor Nulldiät zeigte der Kurvenverlauf der BZ-Konzentration nach Glucosereiz einen steilen Anstieg und nach der 60. Minute einen steilen Abfall bei leicht pathologischer Glucosetoleranz (WHO-Kriterien). Nach 5-tägigem Fasten wurde der Kurvenverlauf insgesamt flacher und zeigte bereits das von Seydel beschriebene charakteristische Plateau, jedoch bei nach wie vor hohen 60- und 120-Minuten-Werten und einem Maximum nach drei Stunden. Nach 20 Tagen Fasten ist die Glucosetoleranz nach WHO-Kriterien anscheinend normal. Durch den abgeflachten Kurvenverlauf ist die Reaktionsfläche aber immer noch größer als vor Nulldiät.

Auch für das Insulin wurden aufgrund der flacheren Konzentrationskurvenverläufe nach Glucosereiz, sowohl nach 5- als auch 20-tägiger Nahrungskarenz, größere Gesamtreaktionsflächen als vor Beginn der Nulldiät gefunden.

Die Ausgangskonzentrationen der Variablen des Fettstoffwechsels (ß-OH-B, AcAc, FFS) stiegen unter Hunger stark an, fielen aber nach Glucosereiz unvermindert stark ab.

Für das Lactat und das STH ließen sich keine sicher verwertbaren Ergebnisse gewinnen. Bei beiden Variablen konnte man eine nur für das STH signifikante Abnahme der Reaktionsflächen unter Hunger beobachten.

Insgesamt läßt sich zeigen, daß man trotz gleichbleibender Insulinmenge eine verminderte Glucoseutilisation unter oraler Glucosebelastung beobachten kann, obwohl sie nach WHO-Kriterien nach 20-tägigem Fasten normal erscheint. Grund für die vergrößerte Blutzucker-Gesamtreaktionsfläche könnte eine zunehmende Insulinresistenz der Gewebe sein.

Die Ergebnisse für die Variablen des Fettstoffwechsels zeigen, daß trotz dieser offensichtlichen Störung der Glucoseverwertung das Insulin nach wie vor in der Lage zu sein scheint, die Lipolyse auch unter Hunger nach Glucosereiz unverändert wirksam zu hemmen.

Diese für den Hungerstoffwechsel von Adipösen wohl charakteristischen Veränderungen, wie sie auch von SEYDEL (1979) nach 20-tägigem Fasten beschrieben wurden, ließen sich für den Kohlenhydratstoffwechsel in ihrer Tendenz und für den Fettstoffwechsel in vollem Ausmaß bereits nach 5-tägigem Fasten zeigen.

6. TABELLENANHANG

Zusammenstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen der Mittelwerte der Konzentrationen zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten der einzelnen Variablen (BZ, Lactat, FFS, AcAc, ß-OH-B, Insulin, STH) unter OGTT an den drei Testtagen (1. Testtag: vor Nulldiät, 2. Testtag: nach 5 Tagen Hunger, 3. Testtag: nach 20 Tagen Hunger)

Tabelle 6.1.: BZ-Konzentration (mg/dl)

Abnahme-Zeitpunkte (Min.)	1. Testtag	2. Testtag	3. Testtag
0	86 ± 5	66 ± 5	71 ± 3
15	138 ± 9	112 ± 8	116 ± 8
30	159 ± 9	135 ± 8	137 ± 3
60	169 ± 12	150 ± 11	140 ± 7
90	152 ± 9	145 ± 18	134 ± 4
120	136 ± 14	152 ± 18	127 ± 7
180	111 ± 9	165 ± 25	126 ± 7
240	83 ± 11	144 ± 33	128 ± 8
300	67 ± 5	110 ± 26	96 ± 13
360	71 ± 5	94 ± 23	87 ± 16

Tabelle 6.2.: Lactat-Konzentration (mMol/l)

Abnahme-zeitpunkte (Min.)	1. Testtag	2. Testtag	3. Testtag
0	1,5 ± 0,4	1,2 ± 0,4	1,6 ± 0,4
15	1,9 ± 0,5	2,0 ± 0,6	1,2 ± 0,2
30	1,7 ± 0,4	1,9 ± 0,6	1,3 ± 0,1
60	2,0 ± 0,3	1,1 ± 0,3	1,6 ± 0,1
90	2,2 ± 0,3	1,2 ± 0,3	1,8 ± 0,3
120	2,4 ± 0,4	1,2 ± 0,3	1,8 ± 0,1
180	1,9 ± 0,3	1,2 ± 0,3	2,0 ± 0,4
240	1,7 ± 0,5	1,9 ± 0,3	1,6 ± 0,4
300	2,0 ± 0,6	1,8 ± 0,6	2,1 ± 0,4
360	2,1 ± 0,5	2,6 ± 0,8	2,0 ± 0,3

Tabelle 6.3.: ß-OH-B-Konzentration (µMol/l)

Abnahme-zeitpunkte (Min.)	1. Testtag	2. Testtag	3. Testtag
0	249 ± 49	3741 ± 562	3262 ± 853
30	160 ± 33	3295 ± 569	3225 ± 939
60	70 ± 8	2733 ± 550	2616 ± 928
120	102 ± 62	1308 ± 546	1423 ± 683
240	100 ± 56	530 ± 290	737 ± 317
360	324 ± 101	1077 ± 346	1360 ± 385

Tabelle 6.4.: AcAc-Konzentration (µMol/l)

Abnahme-zeitpunkte (Min.)	1. Testtag	2. Testtag	3. Testtag
0	133 ± 19	410 ± 14	399 ± 24
30	114 ± 23	414 ± 37	414 ± 17
60	53 ± 7	378 ± 60	384 ± 41
120	47 ± 6	321 ± 57	345 ± 65
240	88 ± 25	275 ± 91	292 ± 91
360	163 ± 21	294 ± 44	318 ± 44

Tabelle 6.5.: Verhältnisse der ß-OH-B-Konzentration zu der AcAc-Konzentration

Abnahme-zeitpunkte (Min.)	1. Testtag	2. Testtag	3. Testtag
0	1,9	9,1	8,2
30	1,4	8,0	7,8
60	1,3	7,2	6,8
120	2,2	4,1	4,1
240	1,2	1,9	2,5
360	2,0	3,7	4,3

Tabelle 6.6.: FFS-Konzentration (mMol/l)

Abnahme-zeitpunkte (Min.)	1. Testtag	2. Testtag	3. Testtag
0	0,62 ± 0,04	0,97 ± 0,09	1,02 ± 0,1
15	0,56 ± 0,04	0,73 ± 0,06	0,85 ± 0,11
30	0,44 ± 0,07	0,63 ± 0,06	0,77 ± 0,1
60	0,26 ± 0,06	0,45 ± 0,06	0,47 ± 0,09
90	0,18 ± 0,04	0,33 ± 0,07	0,38 ± 0,08
120	0,15 ± 0,02	0,30 ± 0,06	0,47 ± 0,07
180	0,17 ± 0,03	0,30 ± 0,1	0,55 ± 0,07
240	0,36 ± 0,09	0,37 ± 0,06	0,57 ± 0,03
300	0,62 ± 0,1	0,80 ± 0,13	0,90 ± 0,06
360	0,70 ± 0,03	0,86 ± 0,1	0,96 ± 0,14

Tabelle 6.7.: Insulin-Konzentration (mIU/l)

Abnahme-zeitpunkte (Min.)	1. Testtag	2. Testtag	3. Testtag
0	14 ± 3	7 ± 1	9 ± 2
15	91 ± 19	69 ± 9	84 ± 18
30	118 ± 13	97 ± 8	121 ± 28
60	146 ± 10	112 ± 7	100 ± 14
90	158 ± 14	125 ± 16	116 ± 22
120	121 ± 12	112 ± 22	118 ± 19
180	85 ± 12	121 ± 22	84 ± 10
240	28 ± 12	83 ± 15	62 ± 9
300	17 ± 4	36 ± 11	30 ± 6
360	13 ± 2	23 ± 8	17 ± 5

Tabelle 6.8.: Verhältnisse der Insulin-Konzentration zu der BZ-Konzentration (IU/Mol)

Abnahme-zeitpunkte (Min.)	1. Testtag	2. Testtag	3. Testtag
0	2,8	2,4	2,4
15	11,9	11,1	13,1
30	13,4	12,9	15,9
60	15,5	13,5	12,8
90	18,8	15,4	15,6
120	16,0	13,3	16,6
180	13,7	13,1	12,0
240	6,0	10,4	8,7
300	4,6	5,9	5,7
360	3,3	4,5	2,8

Tabelle 6.9.: STH-Konzentration (µg/ml)

Abnahme-zeitpunkte (Min.)	1. Testtag	2. Testtag	3. Testtag
0	2,4 ± 0,6	2,5 ± 0,6	1,8 ± 0,2
15	1,4 ± 0,3	2,4 ± 0,7	1,7 ± 0,5
30	1,9 ± 0,5	1,8 ± 0,4	1,6 ± 0,4
60	1,6 ± 0,2	1,5 ± 0,2	1,4 ± 0,3
90	3,3 ± 1,9	2,1 ± 0,5	1,6 ± 0,4
120	3,5 ± 1,3	1,8 ± 0,3	1,6 ± 0,4
180	3,5 ± 1,4	2,6 ± 1,1	2,4 ± 0,8
240	4,9 ± 1,8	5,6 ± 3,8	1,6 ± 0,3
300	5,5 ± 2,0	1,7 ± 0,2	1,8 ± 0,5
360	2,9 ± 0,7	2,5 ± 1,0	1,1 ± 0,5

Zusammenstellung der wichtigsten, verwendeten Abkürzungen

AcAc	Acetacetat
Bili	Bilirubin
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
BZ	Blutzucker
ß-OH-B	ß-Hydroxybutyrat
EKG	Elektrokardiogramm
FFS (FFA)	freie Fettsäuren
Hb	Hämoglobin
HGH	Human Growth Hormon
Hk	Hämatokrit
IU	International Unit
Kcal	Kilokalorie
KH	Kohlenhydrat
KJ	Kilojoule
KL	Körperlänge
NG	Normalgewicht
O.G.T.T.	oraler Glucose-Toleranz-Test
SGOT	Serum-Glutamat-Oxalat-Transaminase
SGPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase
ZNS	Zentralnervensystem

LITERATURVERZEICHNIS:

ALEXANDER, J.K., KAMEL, M.D., AMAD, H., COLE, V.M.:
Observations on some clinical features of extreme obesity with particular reference to cardiorespiratory effects.
Am. J. Med. 32 (1962), 512-524

ARCHER, J.P., GORDEN, P., ROTH, J.:
Defect in insulin binding to receptors in obese man. Amelioration with caloric restriction.
J. Clin. Invest. 55 (1976), 166-174

BAGDADE, J.D.:
Basal insulin and obesity.
Lancet II (1968), 630-631

BAGDADE, J.D., BIERMAN, L.E., PORTE, D.:
Influence of obesity on the relationship between insulin and triglyceride levels in endogenous hypertriglyceridemia.
Diabetes 20 (1971), 664-672

BENEDICT, F.G.:
A study of prolonged fasting.
Carnegie Institute of Washington; Publ. No 203 (1915)

BERCHTOLD, P.:
Glukosetoleranz, Plasmainsulin, Serumlipide und Fettgewebszellularität bei Männern verschiedenen Alters und Herzinfarktpatienten mit spezieller Berücksichtigung des körperlichen Trainings.
Habilitationsschrift.
Düsseldorf (1974)

BERGMEYER, H.U., BERNT, E.:
Enzymatische Bestimmung von Ketonkörpern.
Enzymol. Biol. clin. 5 (1965), 65-76

BERGMEYER, H.U., GAWEHN, J.:
D-(-)-Lactat.
In: BERGMEYER, H.U. (Hrsg.): Methoden der enzymatischen Analyse.
Weinheim: Verlag Chemie, 1970, pp. 1450-1453

BIHLER, I., FREUND, N.:
Sugar transport in the small intestine of obese hyperglycemic fed and fasted mice.
Diabetologia 11 (1976), 387-393

CAHILL, G.F.:
Starvation in man.
Clin. Endocrinol. Metab. 5 (1976), 397-415

CAHILL, G.F., HERRERA, M.G., MORGAN, A.P., SOELDNER, J.S., STEINKE, J., LEVY, P.L., REICHARD, G.A., KIPNIS, D.M.:
Hormone-fuel interrelationships during fasting.
J. Clin. Invest. 45 (1966), 1751-1769

CASPARY, H.F., LÜCKE, H.:
Digestion und intestinale Resorption von Zuckern, Aminosäuren, Wasser und Elektrolyten beim totalen Fasten und "Semistarvation".
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 83 (1977), 448-452

DEBNAM, E.S., LEVIN, R.J.:
Effect of fasting and semistarvation on the kinetics of active and passive sugar absorption across the small intestine in vivo.
J. Physiol. 252 (1975), 681-700

DEFRONZO, R.A., SOMAN, V., SHERWIN, R.S., HENDLER, R., FELIG, P.:
Insulin binding to monocytes and insulin action in human obesity, starvation and refeeding.
J. Clin. Invest. 62 (1978), 204-213

DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR ERNÄHRUNG:
Ernährungsbericht 1972, Ernährungsbericht 1976,
Ernährungsbericht 1980

DIEM, K. (Hrsg.):
Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen,
6. Auflage. Basel: J.R. Geigy, 1960

DITSCHUNEIT, H., PFEIFFER, E.F., KÖHLE, K., LAUBE, H.:
Dauererfolg von Fastenkuren.
Dtsch. Med. Wochenschr. 97 (1972), 830-835

DUNCOMBE, W.G.:
The colorimetric micro-determination of non-
esterified fatty acids in peripheral venous blood of man.
Clin. Chim. Acta 9 (1964), 122-125

ECKNAUER, R., RAFFLER, H.:
Effect of starvation on small intestine enzyme activity in
germ-free-rats.
Digestion 18 (1976), 321-393

ETHAN, A.H., HORTON, E.S.:
Endocrine and metabolic adaption to obesity and starvation.
Am. J. Clin. Nutr. 12 (1968), 1455-1470

FOLIN, O., DENNIS, W.:
On starvation and obesity.
J. Biol. Chem. 21 (1915), 183-192

FRAMINGHAM STUDY:
National Institute of Health, Bethesda, Maryland (Juni 1980)

GIBSON, T.C., HORTON, E.S.:
Interrelationships of insulin, glucose lipid and anthro-
pometric data in a natural population.
Am. J. Clin. Nutr. 28 (1975), 1387

GLATZEL, H.:
Sinn und Unsinn in der Diätetik XIII.
Die Diätetik der Fettleibigkeit: Eine Geschichte enttäuschter Erwartungen I.
Med. Welt 2 (1979), 47-53

GÖSCHKE, H.:
Kritische Betrachtung der Nulldiät.
Akt. Ernähr. 1 (1976), 9-13

GÖSCHKE, H.:
Mechanism of glucose intolerance during fasting:
Differences between lean and obese subjects.
Metabolism 10 (1977), 1147-1153

GRIES, F.A., BERCHTOLD, P., BERGER, M.:
Adipositas: Pathophysiologie, Klinik und Therapie.
Berlin, Heidelberg, New York, Springer (1976)

HALL, A.P.:
Epidemiology of gout and hyperuricemia.
Am. J. Med. 42 (1967), 388-392

HOHORST, J.O.:
L-(+)-Lactat, Bestimmung mit Lactat-Dehydrogenase und DPN.
In: BERGMEYER, H.U. (Hrsg.): Methoden der enzymatischen Analyse. Weinheim: Verlag Chemie (1962), 266-270

JACONO, G., DEL GIUDICE, N., GHIONNI, A., COLUCCI, M., PALOMBA, D.:
Comportamento dell' HgH negli adolescenti obesi dopo diginuo prolongato e dieta ipocalorica.
Folia endocrinologica 24 (1971), 235-246

JULIUS, U., SCHNEIDER, H., LEONHARDT, W., HANEFELD, M.:
Metabolic effect of weight reduction in obese diabetics and non-diabetics.
Endokrinologie 67 (1976), 96-102

KEYS, A., GRANDE, F.:
Body weight, body composition and calorie status.
Modern nutrition in health and disease (1973), 1-27

KÖBBERLING, J.:
Zur Wertigkeit des oralen Glucosetoleranztests.
Internist 21 (1980), 213-219

ASSAL, I.Ph., FROESCH, E.R.:
Das Pankreas.
In: A. LABHART (Hrsg.): Klinik der inneren Sekretion.
Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 3. Aufl. (1978), 719

LAMPEN, J.O.:
Über die Wirkung von Nystatin auf Bäckerhefe.
Biochem. Z. 331 (1959), 71

MAYER, J.:
Genetic, traumatic, and environmental factors in the etiology of obesity.
Physiol. Rev. 33 (1953), 472

MALLANBY, J., WILLIAMSON, D.H.:
Acetacetat.
In: BERGMEYER, H.U. (Hrsg.): Methoden der enzymatischen Analyse
Weinheim: Verlag Chemie (1962), 454-457

McGARRY, J.D.:
New perspectives in the regulation of ketogenesis.
Diabetes 28 (1979), 517-523

McGARRY, J.D., FOSTER, D.W.:
Ketogenesis and its regulations.
Am. J. Med. 61 (1976), 9-13

MEHNERT, H., SCHÖFFLING, K., PETZOLDT, R.:
Diabetologie in Klinik und Praxis. Teil 1.
Stuttgart, Thieme (1974), 50

MERIMEE, T.J., FINEBERG, S.E.:
Growth hormone secretion in starvation: A reassessment.
Clin. Endocrinol. Metab. 39 (1974), 385

METROPOLITAN LIFE INSURANCE COMPANY:
New weight standards for men and women.
Stat. Bull. Metropol. Life Ins. Co. 40 (1959), 1

MORGAN, C.R., LAZAROW, M.A. und A.:
Immunassay of insulin, Two-Antibody-System.
Diabetes 12 (1963), 115

OLEFSKY, J., REAVEN, G.M., FARQUHAR, J.W.:
Effects of weight-reduction on obesity. Studies of lipid and carbohydrate metabolism in normal and hyperlipoproteinemic subjects.
J. Clin. Invest. 53 (1974), 64-76

PALMBLAD, J., LEVI, L., BURGER, A., MEIANDER, A., WESTGREN, U., von SCHENKEL, H., SKUDE, G.:
Effects of total energy withdrawal (fasting) on the levels of growth hormone, thyrotropin, cortisol, adrenaline / noradrenaline, T_4, T_3, and rT_3 in healthy males.
Acta Med. Scand. 201 (1977), 15-22

PRINTEN, K.J., MASON, E.E.:
Gastric surgery for relief of morbid obesity.
Arch. Surg. 106 (1973), 428-431

RATZMANN, K.P., MÄNNCHEN, E., MEYER, L.W., BAUFELD, W.:
Interrelationen zwischen Blutglucose, peripheren Insulinkonzentrationen und Lipidparametern bei Adipositas mit normaler Glucosetoleranz.
Dtsch. Gesundheitsw. 30 (1975), 538-543

SACHS, L.:
Angewandte Statistik, statistische Methoden und ihre Anwendungen.
Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1978, 230-238

SCHALCH, D.S., PARKER, M.L.:
A sensitive double antibody immunoassay for human growth hormone in plasma.
Nature 203 (1964), 1141-1142

SCHOLZ, R., SCHMITZ, H., BÜCHER, T.:
Biochemica Boehringer Mannheim, Testvorschrift.
Mannheim: Boehringer Mannheim GmbH, 1976

SEYDEL, C.:
Diplomarbeit: Kohlenhydrat- und Fettstoffwechseluntersuchungen nach Nulldiät. (Ernährungswissenschaften)
Universität Hohenheim 1979

SIGLER, M.H.:
The mechanism of natriuresis of fasting.
J. Clin. Invest. 55 (1975), 377-387

SILVERSTONE, T.:
Obesity-Its Pathogenesis and Management,
Lancaster; MTP (1975)

SOCIETY OF ACTUARIES:
Build and blood pressure study.
Part I (1959); Part II (1960)

WEST, K.M., KALBFLEISCH, J.M.:
Influence of nutritional factors an prevalence of diabetes.
Diabetes 20 (1971), 99-108

WILLIAMSON, D.H., MALLANBY, J.:
D-(-)-ß-Hydrodybutyrat. In: BERGMEYER, H.U. (Hrsg.):
Methoden der enzymatischen Analyse. Weinheim: Verlag Chemie (1962), 459-461

Lebenslauf

Personalien:
Name: Hans-Peter Wundt, Christian-Laupp-Straße 5,
7400 Tübingen
Geburtsdatum: 5. Juni 1950 in Tübingen
Vater: Wilhelm Wundt
Mutter: Ruth Wundt, geb. Näser

Schulausbildung:
1957 - 1961 Grundschule in Tübingen
1961 - 1966 Humanistisches Gymnasium in Tübingen
1966 - 1969 Humanistisches Gymnasium in Mannheim

Berufsausbildung:
1969 - 1970 Werkkunstschule Mannheim, künstlerische Grundausbildung
1970 - 1973 Staatliche Akademie der Bildenden Künste Stuttgart, Studium der Kunsterziehung, Beifach Anglistik an der Universität Stuttgart. Prüfung in Schrift und Werken.
1973 - 1974 Landwirtschaftliche Hochschule Hohenheim Studium der Medizin
1974 - 1980 Universität Tübingen, Studium der Medizin, Praktisches Jahr im Städtischen Krankenhaus Stuttgart-Bad Cannstatt mit Wahlfach Dermatologie, Staatsexamen am 16.10.1980
1979 - 1981 Promotion über das Thema: Metabolische und hormonelle Veränderungen im Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel bei Adipösen nach oraler Glucosebelastung während vollständiger Nahrungskarenz.